UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954

N° 231

Contribution à l'Etude des Indications de l'Amide Procaïnique dans le traitement des Arythmies Cardiaques

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 10 Décembre 1954

PAR

Pierre, Marie, Léon CASTÉRA

Elève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 12 Juin 1930 à PUY-L'ÉVEQUE (Lot)

Examinateurs de la Thèse

MM BROUSTET, Professeur. . . . . Président
CREYX, Professeur . . . . . Juges
BERGOUIGNAN, agrégé . . . . . Juges
LENG-LEVY agrégé. . . . . Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954

N° 231

Contribution à l'Etude des Indications de l'Amide Procaïnique dans le traitement des Arythmies Cardiaques

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Veudredi 10 Décembre 1954

PAR

Pierre, Marie, Léon CASTÉRA

Elève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 12 Juin 1930 à PUY-L'ÉVEQUE (Lot)

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur..... ..... Président
CREYX, Professeur ..... } Juges
BERGOUIGNAN, agrégé..... ..... } Juges
LENG-LÉVY, agrégé..... } Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1954

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique) — M. PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE

	MM.
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	LENG-LEVY MORETTI LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. R. STOLL (Histologie)

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	BABIN
Chimie analytique	
Pathologie chirurgicale	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON GRAND-PERE, LE DOCTEUR ROUMA

Il a guidé mes études; qu'il reçoive, ici, le témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

Sa vie reste pour moi un exemple.

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

ET A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS

DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Médecin Général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé

de la Marine et des Troupes Coloniales

Spécialiste des Hôpitaux Maritimes

Commandeur de la Légion d'Honneur

Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique

Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé

de la Marine et de la France d'Outre-Mer,

Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,

Croix de Guerre 1939-1945,

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. LENG-LEVY

Agrégé de Médecine Générale,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Croix de Guerre,

Officier de l'Ordre de la Libération,

King's Medal for courage in the cause of Freedom,

Officier d'Académie,

Monsieur le Docteur BERGOUIGNAN

Agrégé de Médecine Générale,

Médecin des Hôpitaux,

Croix de Guerre,

Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de la Légion d'Honneur,

Croix de Guerre,

Officier de l'Instruction Publique,

A NOTRE PRESIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur BROUSTET

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de l'Instruction Publique,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Il nous en a suggéré le sujet et nous a aidé à son élaboration par ses conseils et ses critiques.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Contribution à l'Étude des Indications de
L'Amide Procaïnique
dans le traitement des
Arythmies Cardiaques

INTRODUCTION

L'électrocardiographie a donné un essor considérable à l'étude des arythmies. Les progrès thérapeutiques réalisés dans ce domaine sont pourtant restés insuffisants. Dans les troubles par hyperexcitabilité myocardique, auxquels nous consacrerons plus particulièrement notre étude, FREY employa la quinidine dès 1918; et jusqu'à ces dernières années, ce produit est resté le traitement unique de troubles multiples et parfois disparates. Afin de rendre plus efficace l'intervention des cardiologues dans de telles affections, on fit l'étude de nombreux dérivés chimiques. La procaïne a retenu l'attention des chercheurs.

La procaïne, plus souvent connue sous le nom de novocaïne, fut introduite par EINHORN pour la première fois en thérapeutique. Dès lors elle fut utilisée dans de nombreux domaines. Mais, bien que l'on ait noté depuis longtemps son action sur le cœur, et sur le rythme cardiaque en particulier, on restait très réservé quant à son emploi dans les arythmies cardiaques. BIER, en 1909, l'injecta par voie intraveineuse. La gravité et la fréquence des accidents provoqués par cette intervention firent oublier ces premiers essais pendant de nombreuses années.

En 1936, MAUTZ reprit l'étude des effets cardiaques de la procaïne : expérimentant chez le chien, cet auteur montra que ce produit, en application locale, diminuait l'irritabilité du myocarde.

Les expériences de Wigger et Wegria, en 1940, prouvèrent que la procaïne possédait une action antifibrillatoire, du moins dans le domaine des fibrillations créées expérimentalement par un courant électrique.

Ces auteurs en particulier, et bien d'autres encore, s'accordaient à reconnaître que la procaïne, en diminuant l'hyperexcitabilité du myocarde, possédait une action antiarythmique notable. Et cependant, sur le plan clinique, les cardiologues conservaient toujours une grande réserve. Ossipovski, pourtant, en 1948, avait jugulé une tachycardie paroxystique par la novocaïne intraveineuse. Il ne fut pas suivi dans cette voie; car la procaïne restait exposée à d'importants reproches : sa toxicité marquée jointe à son manque de stabilité dans le torrent circulatoire, rendaient délicate son utilisation par voie intraveineuse. Il était nécessaire de trouver un dérivé qui, tout en conservant les propriétés antiarythmiques de la procaïne, serait dépourvu de toxicité et moins sensible à la procaïnestérase du plasma sanguin.

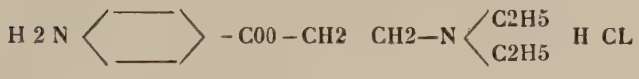
Après plusieurs années de recherches, Mark et ses collaborateurs ont découvert ce produit. Et c'est ainsi qu'au premier Congrès mondial de cardiologie, en 1950, à Paris, ils ont présenté l'amide procaïnique.

Nous nous proposons dans ce travail, de faire le bilan de son utilisation en cardiologie au cours des quatre dernières années. Après avoir présenté le produit et ses propriétés, en nous basant sur les travaux publiés durant cette période, nous chercherons les limites de son emploi, dans le traitement des troubles du rythme cardiaque; nous chercherons aussi dans quelle mesure l'amide procaïnique remplace ou complète les thérapeutiques antérieures.

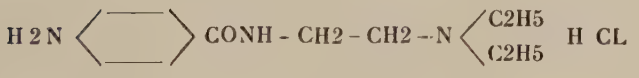
RAPPEL CHIMIQUE

L'amide procaïnique est le chlorhydrate de (P-amino-N2-diéthylaminoéthyl) benzamide. Le groupe ester (CO-O), présent dans la procaïne, est remplacé, dans l'amide procaïnique, par un groupe amide (CO-NH) :

Procaïne :



Amide procaïnique :



Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, qui fond à 167°. Soluble et stable dans les solutions acides, elle est d'un maniement facile. Elle est, en outre, soluble dans l'eau et l'alcool, mais peu soluble dans l'acétone. Au contraire, elle se révèle insoluble dans les solutions alcalines aqueuses et dans le benzène.

LES PROPRIETES DE L'AMIDE PROCAINIQUE

Après une longue série de recherches expérimentales, Mark et ses collaborateurs ont été amenés aux conclusions suivantes :

La procaïne possède la propriété de diminuer l'excitabilité du myocarde. Elle assure une protection efficace, mais de courte durée, contre la fibrillation ventriculaire provoquée chez le chien anesthésié au cyclopropane, par l'injection intraveineuse d'adrénaline. Mais son action fortement stimulante au niveau du cortex, ne permet pas d'utiliser couramment ce produit en clinique. Nous avons souligné, de plus, que son action était de très courte durée. La raison en est fort simple : la procaïne, introduite dans le torrent circulatoire, est rapidement détruite par des enzymes plasmatiques. A 37°, la procaïnestérase du plasma hydrolyse complètement la procaïne en six minutes. Cette hydrolyse donne lieu à la production d'acide para-aminobenzoïque et de diéthylaminoéthanol.

Le diéthylaminoéthanol conserve seul les propriétés de la procaïne. Chez le chien anesthésié au cyclo-propane, le diéthylaminoéthanol offre une protection partielle contre les différents types d'arythmies créés par l'injection d'adrénaline. Pour obtenir les résultats cherchés, on doit utiliser des doses très importante; car, si le diéthylaminoéthanol possède une activité cardiaque similaire à celle de la procaïne, il est considérablement moins actif. Il a, par contre, l'avantage d'être parfaitement stable dans l'organisme et de n'avoir qu'une toxicité négligeable.

Pour obtenir un corps stable dans l'organisme, dépourvu de toxicité notable, et possédant une activité cardiaque marquée, MARK et ses collaborateurs poursuivirent leurs recherches.

L'amide procaïnique a retenu leur attention, car elle semble réunir ces différentes conditions.

L'amide procaïnique dans l'organisme.

Son absorption.

L'amide procaïnique peut être administrée par la voie intraveineuse ou par la voie orale.

L'amide procaïnique introduite directement dans les veines a une action cardiaque immédiate. Le tracé électrocardiographique, enregistré au cours de l'injection, ou étudié sur écran, traduit ce fait. Il est donc possible de stopper l'injection dès que la concentration plasmatique est suffisante pour obtenir l'effet recherché. Comme nous le verrons par la suite, cette constatation est d'une grande utilité pratique.

L'amide procaïnique administrée par la bouche est intégralement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Qu'elle soit introduite dans les veines ou dans les voies digestives, pour des doses équivalentes, la concentration plasmatique maxima est identique. Mais lorsque la voie orale est utilisée, cette concentration maxima n'est atteinte qu'en une heure environ :

— A la fin du premier quart d'heure on retrouve 40 % du produit dans le sang;

— A la fin de la première heure, 90 % ont été absorbés.

Donc quelle que soit la voie d'administration choisie, l'amide procaïnique est intégralement retrouvée dans le torrent circulatoire.

Sa stabilité dans le sang.

Dans le torrent circulatoire, l'amide procaïnique est stable : elle est peu sensible à la procaïnestérase du plasma sanguin.

In vitro, si l'amide procaïnique est mise en présence du plasma sanguin, 95 % du produit restent intacts pendant 24 heures. Dans les mêmes conditions, la procaïne est complètement hydrolysée en quelques minutes.

In vivo, la concentration plasmatique de l'amide procaïnique décroît de 10 à 15 % par heure; 60 % du produit sont retrouvés dans les urines, sous la forme primitive. La procaïne est au contraire entièrement hydrolysée en 6 minutes et n'est décelée dans les urines que sous forme d'acide para-aminobenzoïque et de diéthylaminoéthanol.

Son élimination.

La plus grande partie de l'amide procaïnique est éliminée par les urines : quarante-huit heures après l'administration d'un gramme de ce produit, on retrouve dans les urines :

— 55 à 60 % sous la forme primitive;

— 6 à 10 % sous la forme d'acide para-aminobenzoïque conjugué.

Cette excrétion urinaire est régulière et relativement rapide. Ce médicament ne s'accumule pas. Pour le démontrer, Mark a donné à 10 sujets 0,75 g d'amide procaïnique per os, quatre fois par jour, pendant dix jours. Des dosages sanguins opérés avant la prise de chaque dose ont montré que la concentration plasmatique restait la même.

Une partie minime du produit ne peut pas être décelée dans les urines; son sort n'a pas encore été déterminé.

Absorbée facilement, stable dans le plasma sanguin, ne

donnant lieu à aucune accumulation, l'amide procaïnique offre au thérapeute la possibilité d'utiliser commodément ses propriétés cardiaques.

Les propriétés cardiaques de l'amide procaïnique.

De nombreux expérimentateurs ont tenté de préciser l'action de l'amide procaïnique sur le cœur. De tous ces travaux, pourtant, il est difficile de tirer des conclusions précises. Avant d'aborder le problème des effets cardiaques de l'amide procaïnique, nous présenterons les principaux résultats expérimentaux qui ont été publiés.

Données expérimentales.

Mark et ses collaborateurs se sont attachés à montrer l'action protectrice que possède l'amide procaïnique, vis-à-vis de certaines arythmies provoquées expérimentalement. Chez des chiens anesthésiés au cyclopropane, l'injection de doses fixes d'adrénaline détermine l'apparition de tachycardies ventriculaires. Si l'injection de ces mêmes doses d'adrénaline est précédée par l'administration d'amide procaïnique, le chien reste intégralement ou partiellement indemne d'arythmies : suivant la sensibilité du chien et les doses d'amide procaïnique utilisées, le cœur conserve un rythme normal, ou est le siège d'extrasystoles ventriculaires isolées. Dans les expériences de Mark, cette protection fut complète pendant une période de 26 à 105 minutes; par la suite, une protection partielle a persisté pendant un temps variable.

Zapata Diaz et ses collaborateurs ont étudié l'action de l'amide procaïnique sur l'électrocardiogramme du chien maintenu dans des conditions normales ou après digitalisation. Ils ont complété leurs travaux par la mesure précise de l'excitabilité électrique et de la vitesse de conduction. Sur l'électrocardiogramme apparaissent progressivement :

— Un élargissement de l'accident P et un allongement de lespace P.R.;

— Un élargissement de l'onde rapide QRS et un allongement de l'espace QT.

Ces modifications sont d'autant plus importantes que le rythme du « pace maker » est plus grand et que les doses d'amide procaïnique sont plus importantes. A la vue des résultats obtenus, ces auteurs concluent que l'amide procaïnique diminue notablement l'excitabilité électrique du cœur et la vitesse de conduction.

Elle élève le seuil d'excitabilité auriculaire et ventriculaire et prolonge la période réfractaire; elle ralentit, aussi bien le rythme sinusal que les rythmes ectopiques d'origine auriculaire et ventriculaire, par action directe sur les centres d'automatisme. Des résultats identiques sont en effets obtenus sur un cœur énervé.

La vitesse de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire est peu diminuée lorsque le cœur est maintenu à un rythme sinusal normal. Au contraire, plus le rythme est élevé, plus l'amide procaïnique diminue la vitesse de conduction.

En faisant varier la vitesse d'injection du produit, on ne modifie nullement son effet sur l'excitabilité. Mais la conduction, par contre, est d'autant plus ralentie que l'injection est plus rapide.

Ces mêmes expériences, répétées après digitalisation permettent les constatations identiques.

Wedd, Blair et Warner constatent que, chez la tortue, l'amide procaïnique élève le seuil de stimulation électrique et déprime la conduction dans le muscle ventriculaire, et ceci en fonction de sa concentration plasmatique. Au contraire, les contractions ne se trouvent nullement affectées dans leur ryth-

me et leur intensité. Dans la période réfractaire elle-même, ils ne notent aucune modification.

En 1952, HARRIS et ses collaborateurs comparent les résultats obtenus respectivement avec la procaïne et l'amide procaïnique dans les tachycardies ventriculaires chez le chien. Par la ligature expérimentale d'une coronaire, ils provoquent, chez le chien, l'apparition d'un infarctus du myocarde accompagné d'une tachycardie ventriculaire dont le taux du rythme est variable suivant les conditions expérimentales. Ils constatent que, si la procaïne a un action très négligeable, l'amide procaïnique ralentit notablement les tachycardies rapides. Elle est au contraire dépourvue d'effets dans le cas de tachycardies modérées. Nous exposerons dans un prochain chapître l'explication qu'ils donnent à cette constatation.

Plus récemment enfin, en 1953, une étude de WOSKE, BELFORD et FERSTIER, confirme le fait que l'amide procaïnique diminue l'excitabilité du myocarde et la vitesse de conduction. Ces auteurs constatent que la période réfractaire de la fibre cardiaque auriculaire est allongée après administration d'amide procaïnique. Mais au niveau des ventricules, la période réfractaire n'est nullement affectée par ce produit.

Mise à part la question de la période réfractaire, tous ces travaux sont concordants. Que peut-on conclure ?

L'action de l'amide procaïnique sur le cœur

L'amide procaïnique diminue l'*excitabilité du myocarde*. Cette action bathmotrope négative n'est plus à démontrer. Deux points restent pourtant à souligner :

Nous constatons tout d'abord que l'amide procaïnique agit dans ce sens d'une façon notable uniquement dans les cas où le myocarde est hyperexcitable ou anormalement excité. Sur l'excitabilité de base, si l'on peut ainsi nommer l'excitabilité d'un cœur normal, elle est pratiquement dépour-

vue d'action. Même pour de fortes concentrations de ce produit, un cœur normal reste parfaitement excitable; et si on a plusieurs fois observé des pauses ou des arrêts ventriculaires entraînant la mort en cours d'expérimentation, il s'agissait toujours (l'électrocardiogramme en fait foi) d'accidents dus à une conductibilité déficiente.

Nous constatons d'autre part qu'au sujet des modifications apportées à la période réfractaire, les opinions divergent. La plupart des auteurs considèrent qu'après injection d'amide procaïnique, elle est prolongée au niveau des fibres auiculaires. Wedd, au contraire, n'a constaté aucun changement appréciable. Quoi qu'il en soit, cette constatation est secondaire; car si l'amide procaïnique prolonge effectivement la période réfractaire, son action anti-arythmique est indépendante de ce fait. Nous verrons, en effet, par la suite, que l'amide procaïnique, active dans les arythmies ventriculaires, a une action plus discutable dans les arythmies auriculaires. Or la période réfractaire n'est jamais modifiée au niveau du myocarde ventriculaire.

L'amide procaïnique diminue la *conductibilité*. Cette action dromotrope négative se retrouve à tous les étages de la conduction intra-cardiaque : conductibilité intra-auriculaire, conductibilité auriculo-ventriculaire, conductibilité intra-ventriculaire. Les modifications électrocardiographiques qui apparaissent après administration de ce produit montrent la réalité de ce fait; la mesure directe du temps de conduction le confirme.

L'amide procaïnique affecte surtout la conduction auriculo-ventriculaire par action directe sur le nœud d'Aschoff-Tawara. Cette activité est d'autant plus marquée que le taux du rythme cardiaque est plus élevé. Elle diminue très notablement aussi la conduction intra-cardiaque, et ceci en fonction directe du nombre de battements ventriculaires par unité de temps.

Les propriétés du cœur, en effet, ne sont pas indépendantes les unes des autres. Et ce fait est important; car si un déséquilibre marqué apparaît, dans certaines circonstances, entre l'effet de l'amide procaïnique sur l'excitabilité et son activité sur la conduction on obtiendra des résultats thérapeutiques fâcheux. Ainsi une conduction intra-ventriculaire trop endommagée facilite l'explosion de centres d'automatisme ventriculaire. Et l'amide procaïnique peut alors favoriser l'apparition de tachycardies paroxystiques et de fibrillations ventriculaires alors que, dans des conditions normales, elle tend à supprimer l'activité des foyers ectopiques ventriculaires. Une altération préexistante de la conduction intra-ventriculaire, par exemple, expose à de tels résultats.

L'amide procaïnique ne paraît pas avoir d'action directe sur *l'automatisme cardiaque*. Certes, le taux d'un rythme ectopique décroît dans de fortes proportions après administration de ce produit. Le rythme sinusal, lui-même, peut être légèrement déprimé. Mais il est très délicat de délimiter la part qui revient à l'action bathmotrope de ce produit et celle qui lui permet d'agir sur l'automatisme. Quoi qu'il en soit, le rythme sinusal n'est que très peu affecté par l'amide procaïnique; et, pour l'instant, nous pouvons considérer que l'activité chronotrope de cette drogue est négligeable dans les conditions normales.

L'amide procaïnique n'a pas d'action sur *la fonction contractile* du cœur. La contraction conserve ainsi, après administration de la drogue, une intensité quasiment normale.

L'amide procaïnique agit donc dans différents domaines cardiaques. Quel est le mécanisme qui préside à une telle activité ? Au sujet de ce mode d'action, nous sommes réduits à émettre de timides hypothèses.

Hypothèses sur le mode d'action de l'amide procaïnique

L'amide procaïnique a une action cardiaque directe; sur

un cœur énervé, en effet, cette drogue appliquée localement, conserve son activité cardiaque. Certains auteurs ont pensé qu'elle agissait en diminuant les besoins en oxygène de la musculature cardiaque et du système de conduction. Inversement, peut-être, elle participerait, dans une certaine mesure, aux processus d'oxydation intra-cellulaire et augmenterait de ce fait l'utilisation d'oxygène dans ces tissus. Ces hypothèses ne reposent sur aucun fait précis; et c'est pourquoi nous nous bornons à les citer.

Il est d'ailleurs très possible qu'à cette action cardiaque directe il se surajoute une action humorale ou nerveuse. Miller et bien d'autres auteurs reconnaissent à l'amide procaïnique un pouvoir sympathicolytique. Dans quelle mesure cet effet nerveux n'agit-il pas secondairement sur l'activité cardiaque ? Dans l'état de nos connaissance nous ne saurions guère le préciser. Et d'ailleurs le problème est encore plus complexe, puisque Taprest, dans sa thèse, attribue un pouvoir amphotrope à l'amide procaïnique. L'effet para-sympathicolytique serait manifeste surtout sur les fibres embryonnaires, en particulier sur le tissu de conduction intra-cardiaque. Diminuant ainsi l'effet de l'acétyl-choline au niveau du tissu de conduction, l'amide procaïnique augmenterait la conductibilité. Et effectivement, Taprest l'a utilisée avec succès dans certains troubles de conduction cardiaque, au cours d'intoxication digitalique. Nous notons dès lors la contradiction qui existe entre cette hypothèse et les résultats expérimentaux observés précédemment. Nous pensons que, si l'hypothèse de Taprest est exacte, l'action directe de l'amide procaïnique sur le tissu de conduction reste tout de même prédominante et son effet global se traduit donc généralement par une diminution de la conduction intra-cardiaque.

Sur les nerfs extrinsèques du cœur, l'action de l'amide procaïnique est mal définie. Dans l'organisme, son action sur le système neuro-végétatif est plus solidement établie.

Propriétés extracardiaques et toxicité.

La toxicité de l'amide procaïnique est environ trois fois moins importante que celle de la procaïne. Le chien, par exemple, supporte une dose maxima unique de 30 à 100 mg. par kilo de poids, administrée per os. De très fortes doses peuvent entraîner la mort subite. Mais, généralement, il s'agit alors d'accidents cardiaques. Si l'on excepte le cœur, l'organisme supporte bien de fortes doses d'amide procaïnique. Seul, peut-être, le système vasculaire y reste assez sensible.

Action sur le système nerveux périphérique :

effet hypotenseur.

L'amide procaïnique administrée par voie intraveineuse est susceptible de créer une hypotension importante. Cette chute de la tension artérielle porte aussi bien sur la maxima que sur la minima. Elle varie dans son intensité suivant les doses injectées, mais surtout suivant la sensibilité individuelle des sujets et leur état antérieur. Elle est de courte durée et persiste quelques minutes ou quelques dizaines de minutes.

Cette chute de la tension artérielle constitue à peu près la seule manifestation neuro-végétative consécutive à l'administration intraveineuse d'amide procaïnique; et encore y a-t-il participation neuro-végétative ? Peut-on rapporter à un mécanisme nerveux l'apparition de cette hypotension ? En face d'un tel accident qui apparaît soudainement et disparaît rapidement, nous nous croyons toutefois autorisés à considérer comme prépondérant le rôle du système neuro-végétatif. Si l'on admet que l'amide procaïnique est amphotrope, on explique facilement cette hypotension : sous l'action de ce produit, le tonus vasculaire normal disparaît; et la vaso-dilatation qui en résulte entraîne une chute de la tension artérielle.

Quoi qu'il en soit, cet hypotenseur reste l'unique réponse du système neuro-végétatif à l'introduction d'amide procaïnique dans le torrent circulatoire.

Action sur le système nerveux central.

Le système nerveux central est moins sensible à l'administration d'amide procaïnique qu'à celle de procaïne.

Chez le chien, la stimulation du cortex est inconstante. On observe, parfois, des trémulations transitoires des pattes, lorsque l'injection est rapide.

Chez l'homme, si les règles d'administration sont respectées, les accidents nerveux apparaissent assez rarement. Mark signale qu'une seule fois ont apparu des hallucinations et de la confusion mentale. Dans le cas qu'il rapporte, le sujet avait reçu 1 g d'amide procaïnique, per os, toutes les deux heures pendant deux jours. La simple réduction des doses a fait disparaître ces troubles.

La toxicité de l'amide procaïnique est donc, dans ce domaine, bien inférieure à celle de la procaïne..

La procaïne intraveineuse, en effet, stimule le cortex cérébral à un point tel que son usage présente de réels dangers.

Action sur l'appareil digestif.

Le tractus gastro-intestinal lui-même, réagit très peu à l'administration d'acide procaïnique. Pour des doses très élevées on peut toutefois observer un certain degré d'anorexie. Des nausées et des vomissements peuvent aussi apparaître, mais restent modérés.

L'amide procaïnique est donc un corps de toxicité faible : son maniement est relativement facile, à condition de respecter certaines règles dans son administration et sa posologie.

Mode d'administration et posologie.

L'amide procaïnique est spécialisée sous le nom de « pronestyl ». Elle peut être administrée par voie orale ou par voie intraveineuse. Certains auteurs ont même expérimenté la voie intra-musculaire avec succès.

L'administration par la voie orale se fait au moyen de comprimés dosés à 0,25 g. Les doses utilisées sont variables suivant l'arythmie en cause; mais dans tous les cas les prises doivent être fractionnées. La dose maxima utilisée en thérapeutique est de 4 à 5 g par 24 heures, en quatre prises au moins.

Pour l'administration intraveineuse, nous disposons d'ampoule de 10 cc., contenant une solution de 100 mg d'amide procaïnique par centimètre cube et additionnée de 0,9 % d'alcool benzylique et de 0,09 % de bisulfate de soude. Au cours de l'administration intraveineuse, il est indispensable de se conformer à deux règles essentielles :

— En premier lieu, on ne doit pas injecter plus de 2 cc. par minute (soit 200 mg).

En second lieu, il est indispensable de pratiquer l'injection sous contrôle électrocardiographique permanent et sous surveillance étroite de la tension artérielle. On stoppera l'injection lorsqu'on aura réduit l'arythmie traitée; mais il ne faudra pas la continuer si certains troubles toxiques apparaissent ou si la dose globale atteint 800 à 1.000 mg. On pourra, dans certains cas, renouveler l'injection quelques heures après la première.

Enselberg a utilisé avec succès la voie intra-musculaire : il a administré le médicament non dilué, en simples doses variant de 0,1 à 2,5 g avec des doses totales de 0,2 à 8 g. L'action du produit s'est faite sentir trois à quinze minutes après l'injection. Les effets étaient bien marqués une heure après

et ont disparu en deux à dix heures si l'injection restait unique. Enselberg n'a constaté aucun accident.

En présence de ces trois voies d'administration le thérapeute doit faire un choix. Il le fera en fonction des arythmies qu'il doit traiter : c'est en partie le problème des indications du pronestyl; c'est le problème que nous envisageons maintenant.

AMIDE PROCAINIQUE ET ARYTHMIES VENTRICULAIRES

Sous le terme d'arythmie ventriculaire, nous désignons l'ensemble des troubles du rythme cardiaque dans lesquels le stimulus prend naissance au niveau des ventricules. L'unité de ces troubles est ainsi réalisée : ces arythmies traduisent toutes l'éclosion d'un foyer ectopique puisque ventriculaire. En fait, un rythme ventriculaire peut apparaître dans deux circonstances bien différentes :

Dans un premier cas, il existe un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire. Nous ne faisons pas allusion ici à un bloc partiel dans lequel le ventricule répond plus ou moins régulièrement au stimulus normal, mais reste tout de même sous l'entière dépendance des incitations auriculaires. Nous envisageons le bloc total. Dans ce cas l'incitation née dans les oreillettes n'atteint pas le ventricule et l'automatisme de ce dernier est ainsi libéré : le stimulus prend naissance au niveau du tissu de conduction ventriculaire, suivant un rythme qui lui est propre. Dans cette étude nous laisserons de côté ce type d'arythmie; car, ici, c'est le bloc auriculo-ventriculaire qu'il faut traiter et non le foyer ventriculaire qui, au contraire, permet au sujet de vivre.

Nous considérons, un peu arbitrairement sans doute, que, dans un deuxième groupe d'arythmies, il existe une hyperexcitabilité du myocarde ventriculaire. En un ou plusieurs points des ventricules, existerait un foyer de fibres cardiaques rendues plus excitables sous l'influence d'une lésion car-

diaque ou de facteurs extrinsèques, nerveux par exemple. Un certain automatisme propre naîtrait au sein de ces foyers lorsque différentes causes modifieraient le terrain myocardique. Ce rythme ectopique, masqué jusqu'alors par le rythme sinusal, serait libéré. Et selon les conditions d'apparition de ce processus et son intensité, nous serions en présence d'extrasystoles sporadiques isolées ou en salves, ou de tachycardies paroxystiques; la fibrillation ventriculaire pourrait alors être le terme ultime de ces troubles.

Ces considérations pathogéniques, qui ne reposent pas sur des faits précis, sont néanmoins utiles, si nous les transposons sur le plan thérapeutique. Le thérapeute, en effet, veut avant tout savoir s'il doit ou non réduire le trouble du rythme cardiaque. Or, si une telle liaison pathogénique existe entre ces différents troubles, l'une quelconque de ces arythmies fait planer sur le malade le danger d'une fibrillation ventriculaire, en général mortelle. Le trouble du rythme cardiaque doit donc être traité avant la survenue de cet accident.

Mais bien des extrasystolies ventriculaires et quelques tachycardies ventriculaires restent bénignes tout au long de la vie du sujet qui en est porteur. Sous l'unique action de facteurs extrinsèques et en dehors de toute lésion cardiaque apparente, une zone fixe du myocarde possèderait, dans ce cas, une sensibilité particulière. L'activité de ce foyer se démasquerait de temps à autre sous forme d'extrasystoles ou d'accès de tachycardie paroxystique. Tant que le myocarde reste apparemment indemne, il semble que les facteurs extrinsèques seuls, sont incapables de créer une aggravation notable du trouble. On peut, dans ce cas, ne pas réduire directement le rythme ectopique; un traitement général est souvent suffisant.

Pour faire un choix entre ces deux éventualités, nous devons tenir compte des facteurs qui engendrent le trouble. Dans de nombreux cas, il existe une lésion cardiaque décelable. Qu'elle soit le fait d'une affection cardiaque propre ou

qu'elle reconnaissance une autre cause, l'existence de cette lésion commande une surveillance étroite de l'arythmie. Au contraire, si le trouble du rythme est bénin, cest-à-dire apparaît en dehors de toute lésion cardiaque décelable, il est souvent inutile d'agir directement sur le trouble du rythme.

Nous présenterons d'abord dans ce chapître les résultats expérimentaux et cliniques qui ont été obtenus dans les arythmies ventriculaires par hyperexcitabilité. En tenant compte des considérations pathogéniques précédentes et des résultats publiés, nous tenterons ensuite de déterminer les indications de l'amide procaïnique dans ces troubles.

Les résultats expérimentaux.

Nous ne reprendrons pas ici l'étude des recherches expérimentales précédemment envisagées. Nous préciserons seulement quelques points.

De multiples procédés expérimentaux permettent de provoquer chez le chien des arythmies ventriculaires variées. Deux parmi eux sont particulièrement utilisés :

— L'injection d'adrénaline chez le chien anesthésié au cyclopropane;

— La double ligature d'une artère coronaire.

Mark, en utilisant des doses variables d'adrénaline, détermine l'apparition d'extrasystolies, de tachycardies ou même de fibrillations ventriculaires. Le pronestyl assure une protection partielle ou totale vis-à-vis de ces troubles. Si la protection n'est que partielle, pour des doses d'adrénaline qui auraient, par exemple, provoqué l'apparition d'une tachycardie ventriculaire, on observe la présence d'extrasystoles. L'amide procaïnique administrée à un chien déjà arythmique, réduit partiellement ou totalement le trouble du rythme dans les mêmes conditions. De ces constatations nous pouvons retenir deux faits : d'une part, la corrélation qui semble

exister entre ces différentes arythmies; d'autre part, l'efficacité notable du pronestyl dans ces différents troubles.

Harris, par une double ligature de l'artère coronaire, fait apparaître chez le chien un infarctus du myocarde accompagné d'une tachycardie ventriculaire. La première ligature est effectuée à un niveau déterminé de la coronaire antérieure. La deuxième ligature, faite plus ou moins longtemps après la première, fait naître, de ce fait, une tachycardie ventriculaire plus ou moins intense. L'activité ectopique est d'autant plus intense que le délai entre les deux ligatures est moins grand. Harris constate que l'amide procaïnique réduit la fréquence des tachycardies ventriculaires rapides. Elle permet d'obtenir, dans ces cas, un rythme toujours ectopique mais relativement lent et entrecoupé de complexes normaux. Quelles que soient les doses utilisées, le pronestyl est au contraire peu efficace vis-à-vis des rythmes ectopiques lents, qu'ils soient apparents d'emblée ou obtenus après réduction d'une tachycardie ventriculaire rapide. Harris en conclut que deux ou plusieurs facteurs président à l'établissement d'une activité ectopique. Dans les tachycardies de fréquence élevée, le facteur principal est éliminé par l'amide procaïnique. Mais il persiste toujours un facteur de base qui maintient les tachycardies de fréquence moindre; il est peu sensible à l'amide procaïnique et ainsi ne permet pas une réduction complète du trouble.

Ces résultats expérimentaux prouvent l'incontestable efficacité du pronestyl dans les arythmies ventriculaires. Ils mettent en garde aussi contre l'utilisation de doses abusives et inconsidérées. Sur un cœur gravement lésé, par un infarctus par exemple, nous ne pouvons pas espérer supprimer toute activité ectopique. L'amide procaïnique permet de réduire le rythme à un taux qui écarte le danger de fibrillation ventriculaire et qui rend aux ventricules une contraction efficace. Elle laisse toujours persister le foyer hétérotope dont l'activité

est plus ou moins masquée par l'incitation sinusale qui reprend ses droits.

Les résultats cliniques.

1° *Les arythmies ventriculaires apparemment bénignes.*

Les troubles rencontrés ici se présentent sous l'aspect d'extrasystolies monomorphes ou de tachycardies ventriculaires bénignes. Le sujet qui en est porteur accuse des troubles fonctionnels qui l'inquiètent. Le médecin, lorsqu'il a fait un diagnostic précis, est au contraire rassuré. Il ne décèle aucune cardiopathie chez un sujet qui n'a pas d'antécédents cardiaques. L'arythmie est généralement liée à une intoxication, un facteur nerveux ou un trouble viscéral quelconque; elle n'a parfois aucune cause bien précisée. On la juge bénigne. Dans l'avenir lointain, la disparition spontanée des troubles confirme souvent ce point de vue. C'est certainement pour cette raison que très peu de cas ont été traités par l'amide procaïnique.

a) *Extrasystolies monomorphes.*

Le plus souvent elles sont sporadiques. Parfois, pourtant, on rencontre des extrasystolies monomorphes en salves sur lesquelles se greffent occasionnellement des paroxysmes de tachycardie ventriculaire. Quelle que soit la forme de cette extrasystolie, le monomorphisme paraît indiquer qu'un seul foyer hétérotope est actif.

Dans ces troubles bénins mais tenaces, Pierron estime qu'on obtient de meilleurs résultats avec le pronestyl qu'avec la quinidine. La prise régulière de pronestyl per os, à la dose de 1 à 3 g par jour amènerait la disparition du trouble pendant une période plus ou moins longue.

Zapata Diaz a traité huit cas d'extrasystolie ventriculaire. Dans l'un d'eux, le cœur était apparemment sain. Le pronestyl administré per os a réduit dans ce cas l'extrasystolie ventriculaire; le rythme sinusal a été rétabli.

L'amide procaïnique permet donc, dans de nombreux cas, de calmer une extrasystolie bénigne.

b) *Les tachycardies paroxystiques ventriculaires bénignes.*

Ces tachycardies paroxystiques, quoique ventriculaires, sont bien différentes de celles qui apparaissent sur un myocarde profondément lésé : elles éclatent sur un cœur cliniquement sain et sont bénignes. On ne peut pourtant pas les assimiler à des salves d'extrasystoles; car entre les accès de tachycardie, on ne trouve pas trace d'extrasystolie. Elles paraissent répondre, en quelque sorte, à a loi du tout ou rien : tantôt l'activité du centre hétérotope est entièrement masquée par l'incitation sinusale, tantôt le rythme ectopique prend le pas sur le rythme sinusal. De nombreux auteurs considèrent ce trouble comme un équivalent ventriculaire de la maladie de Bouveret, cette localisation ventriculaire n'ayant pas, d'ailleurs, de signification péjorative.

Gaquière et Trarieux ont vu survenir une telle tachycardie chez un enfant âgé de 13 ans. Le taux du rythme était de 170 pulsations à la minute. L'injection intraveineuse de 400 mg de pronestyl a rétabli instantanément le rythme sinusal.

Ce type de tachycardie ventriculaire est assez rare. Nous ne pouvons rapporter qu'un seul cas dans lequel le pronestyl a été expérimenté. Nous notons simplement que, dans ce cas, ce médicament s'est montré efficace.

Ces arythmies ventriculaires bénignes ne méritent sans doute pas que nous nous y attardions plus longuement. Pourtant, Froment et Gallavardin ont souligné l'importance que pouvaient prendre, parfois, ces troubles du rythme. Ils pa-

raissent d'emblée bénins et indépendants de lésions myocardiques importantes. Dans certains cas, cependant, ils sont le signe avant-coureur de troubles cardiaques graves. Entre l'arythmie absolument bénigne et l'arythmie qui traduit la souffrance d'un myocarde profondément atteint, tous les degrés existent.

2° *Arythmies ventriculaires préfibrillatoires.*

Ces arythmies ventriculaires sont graves : dans de nombreux cas elles annoncent la fibrillation ventriculaire. On les rencontre parfois sous la forme d'extrasystoles polymorphes sporadiques. Ces extrasystoles polymorphes sporadiques ne tardent pas à faire place à un rythme couplé régulier ou à de courtes salves d'extrasystoles toujours polymorphes. On aboutit souvent à une tachycardie ventriculaire sous forme, d'abord, de simples lambeaux durant une à deux minutes; enfin apparaît la tachycardie ventriculaire en paroxysmes véritables. Ces paroxysmes de tachycardie ventriculaire, qui peuvent d'ailleurs apparaître d'emblée avant toute extrasystolie ventriculaire, ne sont que le prélude à une fibrillation ventriculaire très souvent mortelle.

Le polymorphisme des accidents électriques, constant dans ces extrasystolies, fréquent aussi au cours des tachycardies paroxystiques ventriculaires, indique sans doute la multiplicité des foyers hétérotopes actifs; il fait pressentir une atteinte profonde et diffuse du myocarde. Effectivement, ces arythmies apparaissent au cours d'affections cardiaques graves; elles compliquent surtout les lésions coronariennes; souvent elles surviennent dans une période avancée d'une cardiopathie le plus généralement chronique. Tel est le cas, par exemple, de ces « tachycardies ventriculaires terminales » qui ont été décrites par Gallavardin.

Ces arythmies aggravent singulièrement le pronostic de la cardiopathie. Elles réclament un traitement efficace et urgent.

a) *Les extrasystolies polymorphes confluentes.*

Nombreuses publications rapportent des cas de ce genre traités par l'amide procaïnique. Parmi elles, nous ferons une place particulière aux extrasystolies symptomatiques d'une intoxication digitalique.

Extrasystolies polymorphes apparemment indépendantes de toute intoxication digitalique.

Kayden et ses collaborateurs présentent 54 cas d'extrasystolies ventriculaires dues, le plus souvent, à une artériosclérose marquée. Dans tous les cas l'arythmie fut réduite par l'administration orale ou intraveineuse d'amide procaïnique. L'administration intraveineuse amena la réduction des troubles au cours même de l'injection ou très peu de temps après. La prise buccale du médicament leur a permis d'obtenir des résultats superposables, mais seulement après un délai de 30 à 60 minutes. Chez 14 de ces malades, un traitement d'entretien sous forme de prises orales de pronestyl toutes les trois à six heures a prévenu le retour des extrasystoles ventriculaires pendant plusieurs semaines dans la plupart des cas et pendant quatre mois chez un de ces malades.

Miller et ses collaborateurs ont fait disparaître, au moyen du pronestyl, 26 extrasystolies ventriculaires sur 31 cas traités. La durée des résultats obtenus a été variable et sans rapport direct avec la durée d'action du médicament.

Stearns a traité 12 cas d'extrasystolies ventriculaires polymorphes au moyen de pronestyl intraveineux. Il a obtenu dans 8 cas la suppression du trouble et son amélioration dans 3 cas. Une seule extrasystolie s'est montrée absolument rebelle au médicament.

Sur 5 cas d'extrasystolies ventriculaires apparues au cours de cardiopathies graves, Zapata Diaz a obtenu 5 succès thé-

rapeutiques par l'administration intraveineuse d'amide procaïnique.

Berry, utilisant le pronestyl intraveineux, n'a enregistré que 5 échecs thérapeutiques sur 35 malades présentant des extrasystolies ventriculaires.

Siguier a obtenu des résultats similaires : les 12 cas qu'il a traités ont tous été favorablement influencés.

Nous arrêtons là une énumération qui est déjà assez éloquente. De multiples essais thérapeutiques semblables ont été faits. Les résultats sont concordants : dans la plupart des extrasystolies polymorphes, le pronestyl est capable d'écarter tout danger immédiat de fibrillation ventriculaire en rétablissant le rythme sinusal pour un temps variable.

Extrasystolies post-digitaliques.

Outre les troubles de conduction, l'intoxication digitalique est susceptible d'engendrer des troubles de l'excitabilité. Ces troubles très caractéristiques se présentent le plus souvent sous la forme du classique rythme bigéminé digitalique. L'intoxication digitalique peut toutefois créer d'autres formes d'extrasystolie et même des tachycardies ventriculaires.

Goldberg, chez le chien, a noté l'effet favorable de l'amide procaïnique intraveineuse dans les tachycardies ventriculaires provoquées expérimentalement par une intoxication digitalique massive. En clinique des résultats comparables ont été observés :

Mainzer rapporte le cas d'un malade qui présentait des troubles coronariens depuis 7 ans, avec apparition progressive de décompensation cardiaque. Son état alarmant a nécessité une nouvelle cure digitalique que l'on poursuivit jusqu'à atteindre la limite de toxicité. Outre une tachycardie à 100, le malade présentait alors des extrasystoles ventriculaires au rythme de 50 par minute et provenant de deux foyers ventri-

culaires différents. Alors que l'administration de digitoxine fut poursuivie à la dose de 0,40 mg par jour, on a donné 2,5 g de pronestyl par jour. En deux semaines le résultat obtenu fut très satisfaisant : tout en pouvant continuer la cure digitalique et combattre ainsi une décompensation cardiaque grave, on a pratiquement supprimé l'extrasystolie ventriculaire qui affirmait l'intoxication digitalique. MAINZER assure que le pronestyl a sauvé la vie du malade en permettant de continuer une cure digitalique au-delà des limites thérapeutiques.

STEARNS et ses collaborateurs ont traité 14 extrasystolies ventriculaires, nodales ou auriculo-ventriculaires, dues à la toxicité de la digitale. L'injection intraveineuse d'amide procaïnique a donné 13 améliorations qui ont été maintenues par des doses orales.

SIGUIER et ses collaborateurs, à la vue de leurs résultats personnels, pensent que le pronestyl *per os* permet de continuer un traitement digitalique qui, sans cela, devrait être interrompu. En effet, il prévient ou guérit une extra-systolie ventriculaire résultant de la sensibilité particulière du sujet à la digitale ou des doses importantes utilisées dans les traitements modernes.

ZAPATA DIAZ, sur deux cas traités, a obtenu un succès et un échec. Mais il a observé un cas d'extrasystolie post-digitalique dans lequel l'amide procaïnique a entraîné une fibrillation ventriculaire mortelle. Il pense que l'action du pronestyl sur la conduction auriculo-ventriculaire, ajoutée à celle de la digitale, favorise l'éclosion de rythmes ventriculaires ectopiques lorsque la concentration plasmatique du pronestyl n'est plus suffisante pour s'opposer à l'hyper-excitabilité. De ce fait, il déconseille fortement l'emploi de l'amide procaïnique dans l'extrasystolie post-digitalique.

L'emploi de pronestyl dans le traitement des extrasystolies post-digitaliques est loin d'être unanimement admis. Ce

produit paraît pourtant susceptible de rendre de grands services dans certains cas. L'aspect électrocardiographique antérieur à ce traitement sera alors un précieux guide.

b) *Les tachycardies paroxystiques ventriculaires.*

Nous abordons ici un trouble du rythme d'une gravité exceptionnelle. Lorsqu'un paroxysme de tachycardie ventriculaire apparaît au milieu d'un tableau d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque avancée, on ne peut s'empêcher d'envisager un pronostic très sombre. On tente, parfois, d'éviter la survenue d'une fibrillation ventriculaire mortelle par l'injection intraveineuse de quinidine, manœuvre qui présente elle-même des dangers sérieux. On s'attend toujours à voir survenir la mort subite du malade par fibrillation ventriculaire ou arrêt simple du cœur sans fibrillation. L'amide procaïnique, actuellement, constitue une arme vraiment efficace pour combattre un tel trouble. C'est pour cela, sans doute, que la tachycardie paroxystique ventriculaire est considérée, par la plupart des auteurs, comme l'indication majeure du pronestyl intraveineux.

Mark a traité 50 malades présentant une tachycardie ventriculaire grave par le pronestyl injecté par voie veineuse jusqu'à arrêt complet du trouble ou concurrence de 1 g. Il a observé l'abolition de la tachycardie ventriculaire et la restauration du rythme sinusal chez 30 de ces 50 malades. Chez plusieurs de ces sujets, l'administration antérieure de quinidine à doses toxiques, était restée sans effet notable. Les résultats favorables obtenus au moyen du pronestyl ont persisté pendant deux à six heures. Les rechutes furent traitées et successivement guéries par de nouvelles administrations d'amide procaïnique *per os* ou par voie veineuse.

Kayden a administré du pronestyl à 15 malades chez lesquels une tachycardie paroxystique ventriculaire aggravait singulièrement une cardiopathie préexistante. 13 de ces mala-

des, parmi lesquels 6 n'avaient tiré aucun bénéfice du traitement par la quinidine à fortes doses, ont vu réapparaître, après l'administration de pronestyl, le rythme cardiaque qui existait avant l'éclosion de la tachycardie paroxystique. Dans deux autres cas, la mort subite des malades au cours même de l'injection intraveineuse paraît due à une administration trop rapide du médicament.

Sur huit cas de tachycardies ventriculaires, Stearns a observé, au cours même de l'injection intraveineuse de pronestyl :

3 transformations en rythme sinusal.
2 ralentissements du rythme ventriculaire.
1 transformation en tachycardie auriculo-ventriculaire.
2 transformations en fibrillation auriculaire.

14 malades ont été traités par Berry pour un total de 20 accès de tachycardie ventriculaire. Cet auteur a observé :

12 retours complets au rythme sinusal.
3 retours partiels au rythme sinusal.
5 échecs.

Miller ayant traité, par des injections intraveineuses de pronestyl, 8 cas de tachycardies ventriculaires ectopiques, a obtenu la cessation du trouble du rythme dans quatre cas et son amélioration dans quatre cas.

La simple administration orale de pronestyl a été utilisée par Sonnet dans un cas de tachycardie ventriculaire qui évoluait depuis 50 heures chez un malade présentant un syndrome de Wolf-Parkinson-White. Au moyen de 250 mg administrés toutes les 10 minutes, en moins d'une demi-heure, le rythme sinusal était rétabli.

Siguier et ses collaborateurs ont constaté de bons résultats dans les crises prolongées de tachycardie ventriculaire traitées par le pronestyl intraveineux. Dans les crises subintrantes de tachycardie paroxystique ventriculaire, ils ont ad-

ministré avec succès l'amide procaïnique *per os* à la dose d'attaque de 4 à 5 g par jour, suivie de doses d'entretien de 2 à 3 g par jour.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître au pronestyl une grande efficacité dans les tachycardies ventriculaires paroxystiques. Ces quelques exemples choisis parmi tant d'autres semblables nous permettent de constater le bien-fondé de ces vues. Ce seul fait donne à l'amide procaïnique une place de choix en thérapeutique cardiaque; car elle constitue ainsi une arme efficace dans un trouble du rythme très grave et très rebelle. Dans ces arythmies, elle supplante souvent la quinidine comme le montrent certaines observations précédentes. Dans quelques cas elle pourrait même lui être efficacement associée. Tel l'exemple que nous donne MORRIS qui utilisa cette association avec succès dans un cas de tachycardie ventriculaire due à une péricardite idiopathique.

3° *La fibrillation ventriculaire.*

Le traitement de la fibrillation ventriculaire doit être, avant tout, préventif; car l'apparition de ce trouble entraîne rapidement la mort et laisse souvent le thérapeute absolument désarmé : l'organisme ne peut pas supporter bien longtemps l'absence fonctionnelle d'un ventricule.

Le traitement préventif, dans la plupart des cas, est celui des arythmies précédentes. Nous n'y reviendrons pas.

Quant au traitement curatif, il est assez aléatoire. L'amide procaïnique est cependant susceptible de rendre quelques services. SWARTZ et ses collaborateurs, en effet, ont rapporté, en 1952, trois cas de fibrillation ventriculaire transitoire traités par le pronestyl avec un certain succès. Ces auteurs estiment que, dans quelques cas, ce médicament peut arrêter le rythme anarchique et rétablir un rythme normal.

Les exemples de ce genre sont rares, car l'apparition de

fibrillation ventriculaire en pratique médicale, ne laisse généralement pas le temps matériel d'adopter une conduite thérapeutique quelconque : la mort subite précède souvent l'acte thérapeutique.

Conclusions sur les indications de l'amide procaïnique dans les arythmies ventriculaires.

L'amide procaïnique tend à effacer l'activité des foyers hétérotopes et à réduire ainsi les arythmies ventriculaires par hyperexcitabilité. C'est un fait prouvé par les observations expérimentales et cliniques. Faut-il en déduire que son emploi est nécessaire dans tous ces types d'arythmie ?

Nous ne le pensons pas.

Il est un premier groupe d'arythmies dans lequel le trouble du rythme se trouve au second plan. Ces arythmies bénignes, survenant en dehors de toute lésion cardiaque apparente, ne causent pas de désordres graves : le ventricule conserve une fonction à peu près normale. D'autre part, l'avenir du malade n'est pas menacé. Or, si le pronestyl est susceptible de réduire provisoirement ces troubles, il ne les supprime certainement pas définitivement : il masque le centre ectopique qui se trouve sans doute lié à des facteurs extracardiaques, mais il ne le détruit pas. Pourquoi alors enrayer momentanément un trouble du rythme qui n'est guère gênant ? Nous nous bornerons à traiter ces troubles au moyen de thérapeutiques classiques et souvent anodines. L'amide procaïnique n'est d'aucun secours, du moins tant que la bénignité de l'affection reste sûre.

Lorsque l'arythmie ventriculaire, au contraire, vient aggraver une cardiopathie préexistante, le pronestyl peut rendre de précieux services. Le problème est tout autre; car l'arythmie entrave ici la fonction du ventricule. Elle compromet elle-

même un état déjà précaire. De plus, elle engage l'avenir du malade : la fibrillation ventriculaire est menaçante. Dans ces cas, nous ne nous priverons pas d'un médicament efficace.

Dans les extrasystolies ventriculaires polymorphes, l'amide procaïnique administrée par la voie orale à la dose de 1 à 3 g par jour en prises fractionnées, réduit souvent le trouble ou au moins enraye son évolution fâcheuse. D'ailleurs, si une arythmie plus grave menaçait, on pourrait avoir recours à l'administration intraveineuse.

Si le rythme extrasystolique paraît lié à un traitement digitalique, le problème est plus complexe : le pronestyl permet de continuer le traitement digitalique. Mais, lorsqu'il endommage trop sérieusement la conduction auriculo-ventriculaire, il peut entraîner des accidents graves. Si la poursuite du traitement digitalique est indispensable ou même vitale, on utilisera le pronestyl en prises buccales régulières et sous surveillance étroite de l'électrocardiogramme. Dans le cas où l'on peut stopper la cure digitalique sans inconvénient majeur et en présence de troubles mineurs du rythme ventriculaire, l'expectative paraît être la solution de sagesse; en présence d'intoxication grave, au contraire, on aura recours à l'amide procaïnique. Mais on agira prudemment : Zapata Diaz, dans ces cas, conseille l'administration de pronestyl en perfusion lente, sous contrôle électrocardiographique. La concentration du produit est ainsi maintenue à un taux suffisant pour supprimer l'activité de centres ectopiques créés par une conduction auriculo-ventriculaire déficiente.

La tachycardie paroxystique ventriculaire, symptomatique d'un infarctus du myocarde ou d'une asystolie grave, reste l'indication majeure du pronestyl. La voie intraveineuse sera le plus habituellement utilisée. Il n'existe pratiquement pas d'obstacle à ce traitement. Il permet, en effet, d'enrayer dans de nombreux cas un trouble du rythme très souvent mortel.

AMIDE PROCAINIQUE ET ARYTHMIES SUPRA-VENTRICULAIRES

Nous groupons sous le terme d'arythmie supra-ventriculaire l'ensemble des troubles du rythme cardiaque dans lesquels le stimulus naît au niveau des oreillettes ou du nœud auriculo-ventriculaire. Le nœud sinusal fait partie intégrante de l'oreillette droite. Nous pouvons donc, dans cet ensemble, différencier des arythmies sinusales et des arythmies mettant en jeu un centre hétérotope.

Quelle que soit la nature d'une arythmie sinusale, chaque complexe électrique, pris isolément, est d'aspect normal. Seul, le rythme d'apparition de ces complexes est anormal : il est trop rapide, trop lent ou irrégulier. Dans cette étude, nous n'envisagerons pas ces types d'arythmies. Car ces troubles du rythme sinusal reconnaissent en général pour cause une affection extracardiaque. La guérison de cette affection entraîne le plus souvent la réduction de l'arythmie. D'ailleurs, l'amide procaïnique a une action insignifiante sur le nœud sinusal. Elle est incapable de modifier un rythme qui naît à ce niveau.

La plupart des arythmies supra-ventriculaires ne dépendent pas d'une incitation sinusale : un autre mécanisme leur donne naissance. Ces troubles du rythme, qui constituent un groupe plus complexe que le précédent, se présentent sous des aspects assez différents les uns des autres : extrasystolies, ta-

chycardies paroxystiques, flutter ou fibrillation. Cet ensemble de troubles aussi disparates peut-il reconnaître une certaine unité pathogénique ?

Lewis ne le pense pas. Selon cet auteur, le flutter et la fibrillation auriculaire seraient dus à l'apparition, au sein même de l'oreillette, de ce qu'il nomme un « circus movement » : une onde contractile suivrait un parcours circulaire invariable le long d'un anneau musculaire qui englobe les orifices des deux veines caves. De cette onde circulaire naîtraient des ondes filles irrégulières qui gagneraient l'ensemble du myocarde auriculaire. Une telle onde contractile animerait cet anneau musculaire, sans interruption, au rythme de 250 fois à la minute dans le flutter et de 300 à 600 fois à la minute dans la fibrillation. Pour Lewis, un tel fait est rendu possible par la présence d'un espace excitable entre la queue d'une onde et la tête de l'onde suivante : c'est ce qu'il appelle « l'excitable gap ». Tout autre est le mécanisme des extrasystolies et tachycardies paroxystiques auriculaires. Lewis pense que ces arythmies restent sous l'entière dépendance d'un foyer ectopique. Dans certains cas, le rythme ectopique masquerait incomplètement le rythme sinusal : une extrasystolie auriculaire apparaîtrait alors. Dans d'autres cas, le rythme ectopique prenant entièrement le pas sur le rythme sinusal, donnerait naissance à un accès de tachycardie paroxystique.

Cette théorie est restée classique. Pourtant, l'unité pathogénique de ces troubles expliquerait bien des faits d'observation courante. Par exemple, l'apparition successive, chez un même malade, d'arythmies de nature différente. Pour réaliser cette unité, de nombreux auteurs ont pensé que le « circus movement » était applicable à l'ensemble de ces arythmies. La théorie récente de Prinzmetal, au contraire, attribue l'apparition de tous ces troubles du rythme à la présence d'un foyer hétérotope au sein des oreillettes. Dans cette étude, nous adopterons ce point de vue; car il paraît assis sur de

solides bases expérimentales et de plus semble utile sur le plan thérapeutique qui nous intéresse.

Prinzmetal filme la surface cardiaque en utilisant la cinématographie en couleur et à prises de vues très rapides. La projection des images à une vitesse 250 fois moindre permet ainsi une analyse détaillée des phénomènes mécaniques qui apparaissent au cours de ces arythmies. Il complète son étude par l'enregistrement des phénomènes électriques au moyen d'oscillographes à rayons cathodiques, très sensibles. A la vue des résultats obtenus, l'absence de « circus movement » lui paraît indiscutable. Toutes ces arythmies sont dues à la présence d'un centre ectopique dont la variabilité du rythme de décharge fait l'individualité de chaque trouble.

Considérant que l'ensemble de ces arythmies supra-ventriculaires reconnaît un mécanisme d'apparition unique, comment peut-on envisager le problème thérapeutique ? Logiquement, l'amide procaïnique doit déprimer l'activité des centres hétérotopes au sein des oreillettes, comme elle le fait au niveau des ventricules. Mais, en ce qui concerne les arythmies supra-ventriculaires, le problème thérapeutique est un peu différent; et ceci pour deux raisons :

En premier lieu, parce que les arythmies supra-ventriculaires n'ont pas la gravité immédiate des arythmies ventriculaires.

En second lieu, parce que les arythmies supra-ventriculaires possèdent une individualité propre suivant les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire qu'elles peuvent engendrer.

L'organisme, en effet, peut supporter pendant longtemps l'absence physiologique d'une oreillette : la fibrillation auriculaire ne menace pas directement la vie du malade. C'est pour cette raison, sans doute, que les arythmies supra-ventriculaires sont souvent considérées comme assez bénignes. Si le trouble est rebelle aux thérapeutiques classiques, et s'il ne

s'agit pas d'une maladie de Bouveret ou d'un flutter auriculaire, souvent le thérapeute se lasse et abandonne l'arythmie à son sort. Nous n'adopterons pas globalement ce point de vue; car, sur un cœur lésé, l'arythmie est susceptible d'entraîner peu à peu des désordres graves; d'autre part, une arythmie supra-ventriculaire persistante peut donner lieu, à la longue, à une atteinte profonde de l'organisme. M. le Professeur Broustet et ses collaborateurs ont montré, par exemple, qu'une fibrillation ventriculaire, même isolée, favorise l'apparition de distension pulmonaire et de dilatation du cœur; à la longue, la décompensation cardiaque peut survenir.

Le rythme de décharge d'un centre hétérotope individualise différentes arythmies supra-ventriculaires. Suivant ce rythme, la réponse ventriculaire est normale ou non. Ainsi, dans un premier groupe, le rythme ectopique est relativement lent et s'accompagne d'une conduction auriculo-ventriculaire normale. Dans certains cas, ce rythme ectopique interfère avec le rythme sinusal. Il y a extrasystolie auriculaire ou nodale. Dans d'autres cas, l'activité du foyer ectopique masque momentanément celle du nœud sinusal. Un accès de tachycardie paroxystique auriculo-ventriculaire apparaît. Dans un deuxième groupe, le rythme ectopique atteint un taux qui ne permet plus une réponse ventriculaire normale. Dans le flutter, les incitations auriculaires donnent naissance à des réponses ventriculaires régulières mais en nombre moindre. Dans la fibrillation auriculaire, la réponse ventriculaire est très irrégulière : l'arythmie est complète. Sur le plan thérapeutique, le facteur conduction est important. Car l'amide procaïnique, susceptible de déprimer l'activité d'un foyer ectopique, agit aussi sur la conduction auriculo-ventriculaire. Suivant la prédominance de l'une ou l'autre action, la réponse à ce médicament sera différente; de ce fait, les résultats thérapeutiques sont difficiles à prévoir.

C'est ce problème de l'action du pronestyl dans les arythmies supra-ventriculaires que nous envisageons maintenant.

Les résultats expérimentaux.

Au laboratoire, on peut réaliser, chez le chien, une fibrillation auriculaire durable par la technique de Scherf. Sans entrer dans les détails de cette technique, nous en donnerons le principe général : par voie chirurgicale, on fait un attouchement, à la base de l'oreillette droite, sous l'épicarde, au moyen d'une solution d'acétylcholine à 2 %. Ensuite, après section des vagues au niveau du cou, on excite le bout périphérique du vague droit par un courant faradique. Dès lors apparaît chez le chien une fibrillation auriculaire typique : elle est analogue à l'arythmie rencontrée en clinique; de plus, elle est durable.

Après avoir réalisé une telle arythmie expérimentale sur 22 chiens, Boyadjian et Van Dooren injectent l'amide procaïnique par voie intraveineuse. Ils obtiennent des résultats concluants :

Dans 20 cas, une dose de 150 à 250 mg de pronestyl (soit 10 à 15 mg par kg de poids) est suffisante pour rétablir directement le rythme sinusal.

Dans 2 cas, la fibrillation auriculaire passe par une phase de flutter avant la régularisation définitive.

Chez tous ces animaux, le rythme sinusal ainsi rétabli persiste; chez aucun d'eux la fibrillation ne récidive spontanément.

Schlachmann et ses collaborateurs appliquent à 5 chiens une méthode semblable, pour produire une fibrillation auriculaire durable. Quatre chiens ont alors reçu 25 à 100 mg d'amide procaïnique par voie intraveineuse. Au cinquième chien on injecte 5 mg de pronestyl, au niveau de l'oreillette, à l'emplacement même que l'on a irrité auparavant par l'acétyl-choline; cette opération est répétée quatre fois. Dans tous les cas, le rythme sinusal est rétabli 9 à 30 secondes après l'in-

jection intraveineuse et 0,5 à 26 secondes après l'injection sous l'épicarde. Ces auteurs ne constatent aucune transition entre la fibrillation auriculaire et le rythme sinusal : l'apparition du rythme sinusal est soudaine et définitive.

L'amide procaïnique réduit, dans de brefs délais et définitivement la fibrillation auriculaire réalisée expérimentalement chez le chien. Ce résultat permet-il d'attribuer au pronestyl un grand pouvoir thérapeutique vis-à-vis des arythmies supraventriculaires ? Les résultats cliniques ne sont guère en faveur d'un tel point de vue.

Les résultats cliniques.

1° *Arythmies supraventriculaires avec conduction auriculo-ventriculaire normale.*

Ces troubles du rythme dépendent de la mise en jeu d'un centre hétérotope. Le rythme ectopique qui en résulte est souvent à peine assez rapide pour masquer le rythme sinusal; il est toujours trop lent pour entraîner, à lui seul, des perturbations dans la réponse ventriculaire. A chacune des incitations auriculaires correspond une contraction ventriculaire. Seule importe donc l'existence du foyer ectopique; et ceci laisse prévoir que, si le pronestyl est aussi actif au niveau des oreillettes qu'au niveau des ventricules, il réduira les arythmies supraventriculaires.

a) *Les extrasystolies auriculaires.*

Ce sont des contractions prématurées qui interfèrent occasionnellement avec le rythme fondamental du cœur. Au niveau des oreillettes, ces contractions prématurées peuvent naître du nœud sinusal. Nous n'envisagerons pas, dans cette étude, ce

type d'extrasystolie : il est exceptionnel. L'amide procaïnique, d'ailleurs, a une action minime sur le nœud sinusal.

Nous considérons donc, ici, l'ensemble des contractions prématurées qui prennent naissance en un point anormal du myocarde. Le centre ectopique, dans ces cas, a une activité restreinte. On peut penser que son rythme est voisin et légèrement inférieur au rythme sinusal : il est ainsi masqué par ce dernier. De temps à autre, et suivant les modifications du terrain myocardique, il perce à travers le rythme cardiaque normal. Il donne lieu à une extrasystolie sporadique ou en salves. Cette distinction entre extrasystolie sporadique et extrasystolie en salves paraît, d'ailleurs, de pure forme; car ces deux aspects peuvent alterner chez un même malade.

L'extrasystolie auriculaire peut présenter un aspect électrique polymorphe ou monomorphe. Dans le premier cas, des extrasystoles alternent souvent avec des paroxysmes de fibrillation auriculaire; elles constituent de toute manière un trouble préfibrillatoire témoignant d'une atteinte assez diffuse du myocarde. Son traitement se confond avec celui de la fibrillation auriculaire. Dans le deuxième cas, l'extrasystolie constitue quelquefois un trouble isolé; elle est alors bénigne et ne demande pas de traitement spécifique. Le plus souvent, au niveau des oreillettes, ce trouble du rythme éclate sur un cœur qui présente déjà des troubles organiques.

Seuls, les cas où une extrasystolie, monomorphe ou préfibrillatoire, accompagne une lésion caractérisée du myocarde, réclament un traitement spécifique de l'arythmie. C'est d'ailleurs dans ces seuls cas que la plupart des expérimentateurs ont utilisé l'amide procaïnique.

Dans une étude de Schaffer, un malade présentait une extrasystolie auriculaire accompagnant une artériosclérose généralisée et un bloc de branche droit. L'injection intraveineuse de 1 g de pronestyl en 7 minutes a réduit l'arythmie.

Le rythme cardiaque normal a persisté pendant plusieurs heures après l'injection.

Mc Cord et Taguchi ont obtenu l'élimination d'une extrasystolie auriculaire après administration d'amide procaïnique. Dans sept autres cas, ils ont constaté un ralentissement marqué et un changement dans l'aspect de salves d'extrasystoles auriculaires.

Boyadjian et Van Dooren ont administré à 4 patients porteurs d'extrasystolie auriculaire, du pronestyl *per os* aux doses de 3 à 4 g par jour. La diminution du nombre des extrasystoles fut évidente; mais jamais il n'y eut disparition complète du trouble. D'ailleurs, l'arrêt du traitement a rétabli l'arythmie dans sa forme antérieure.

Dans trois cas d'extrasystolie auriculaire, ces mêmes auteurs ont injecté dans les veines 300 à 500 mg de pronestyl : l'arythmie a disparu dans un cas et a diminué d'intensité dans les deux autres. Mais ces améliorations furent de courte durée.

Miller n'a constaté aucun résultat notable dans un cas d'extrasystolie auriculaire traité par le pronestyl intraveineux.

Zapata Diaz rapporte l'observation de 15 cas d'extrasystolie auriculaire avec paroxysmes tachycardiques. Tous ces malades avaient présenté antérieurement une atteinte cardiaque. Dans cinq cas où le pronestyl fut administré par voie intraveineuse et dans un cas où il fut administré *per os*, le rythme sinusal a réapparu. Dans les autres cas les troubles du rythme furent améliorés mais persistèrent.

Ainsi, dans les extrasystolies auriculaires, en clinique, les résultats thérapeutiques obtenus par l'administration de pronestyl sont assez inconstants et toujours de courte durée. Or, ces arythmies répondent souvent très bien à d'autres traitements. De plus, il n'est pas toujours nécessaire de réduire directement le trouble du rythme. Le pronestyl n'est donc ici

qu'un traitement d'appoint : on limitera son emploi aux extrasystolies survenant au cours d'une cardiopathie et susceptibles d'aggraver l'état du cœur, à la condition expresse que cette arythmie soit rebelle aux traitements classiques.

b) *Les tachycardies paroxystiques auriculo-ventriculaires.*

Ces arythmies, dont BOUVERET a donné les premières descriptions cliniques, sont caractérisées par l'explosion soudaine de paroxysmes tachycardiques. Ces tachycardies, d'un taux relativement élevé (180 à 220 pulsations à la minute) sont auriculo-ventriculaires. C'est dire donc qu'à chaque incitation auriculaire répond une contraction ventriculaire : la conduction auriculo-ventriculaire est normale.

L'accès traduit la prise de possession brutale du rythme cardiaque par un centre ectopique supra-ventriculaire. Cette arythmie est cependant différente des extrasystolies en salves avec paroxysmes tachycardiques. Car, entre les paroxysmes, il n'y a généralement aucune trace d'extrasystolie auriculaire; parfois seulement quelques extrasystoles ventriculaires témoignent d'une atteinte concomitante des ventricules. Pourquoi extrasystolie et tachycardie paroxystique auriculaires paraissent-elles de nature différente alors qu'elles répondent toutes deux à l'activité d'un centre hétérotope auriculaire ? On peut considérer que, dans la tachycardie paroxystique, deux facteurs entrent en jeu :

— En premier lieu l'existence d'un foyer ectopique auriculaire répondant à une lésion évidente ou non du myocarde.

— En second lieu une perturbation neuro-végétative ou humorale transitoire qui déclanche l'accès.

Il existe un centre hétérotope par définition. Dans un tiers des cas environ, ce centre hétérotope répond à peu près sûrement à une lésion cardiaque : c'est sans doute le cas des tachycardies paroxystiques auriculo-ventriculaires survenant au

cours de cardiopathies connues. Mais dans deux tiers des cas, les paroxysmes tachycardiques constituent toute la maladie. Faut-il en conclure que le myocarde est toujours indemne ? Sûrement pas; car une lésion microscopique peut rester cliniquement muette et échapper à l'examen nécropsique. De toutes façons, d'ailleurs, au niveau du centre ectopique il existe probablement dans tous les cas une perturbation fonctionnelle fixe de certaines fibres cardiaques.

Ce centre hétérotope possède une certaine activité. Mais le taux de son propre rythme serait très inférieur à celui du rythme sinusal. Or, le rythme de commande du cœur est celui dont le taux est le plus élevé. Dans les conditions normales, donc, les incitations sinusales masqueraient complètement l'activité de ce centre ectopique.

Il n'en serait pas de même lorsque surviendraient certaines perturbations neuro-végétatives mal définies. Il est bien établi, en effet, que l'apparition des accès est liée, dans de nombreux cas, à des faits de cet ordre. On peut, dès lors, penser que ce foyer ectopique, irritable et bien plus sensible que le nœud sinusal ou toute autre partie du myocarde à un déséquilibre neuro-végétatif, donnerait, dans ces conditions, une réponse brutale. Cette réponse serait le paroxysme tachycardique. Un traitement qui tendrait à rétablir l'équilibre du système nerveux végétatif, si celui-ci n'est pas restauré spontanément, devrait être efficace. C'est ce qui se passe en fait, puisque l'excitation vagale sous forme de réflexe oculo-cardiaque, injection d'acétyl-choline, ou tout autre moyen, met fin à l'accès dans la majorité des cas.

Si l'on admet ce point de vue tout théorique, il est relativement facile de tirer un plan thérapeutique. Il ne faut pas compter supprimer le centre ectopique : il constitue, en général, une lésion cardiaque qu'on ne peut pas effacer complètement. Mais on peut limiter son activité par deux moyens :

Le premier consiste, comme nous l'avons dit, à rétablir l'équilibre neuro-végétatif. C'est sûrement la meilleure thérapeutique, parce qu'elle s'attaque au trouble directement responsable de l'accès.

La deuxième s'applique à diminuer l'excitabilité de ce centre. C'est un traitement curatif bien moins efficace. Sur le plan de la prévention des accès on obtiendrait peut-être de bons résultats; mais un tel traitement, alors très prolongé, est difficilement applicable. C'est dans ce domaine que l'amide procaïnique, aux côtés de la quinidine, est susceptible d'agir. Que peut-on attendre de ce produit ?

Dans quatre cas de tachycardie paroxystique nodale, traités par le pronestyl intraveineux, Stearns n'a enregistré qu'un échec total. Deux des guérisons obtenues furent complètes; une autre fut transitoire.

Kelley administra le pronestyl intraveineux dans douze cas de tachycardie supra-ventriculaire. Il a obtenu, dans huit cas, une réponse favorable.

Boyadjian et Van Dooren rapportent trois cas de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire. Dans deux cas, apparut une régularisation durable du rythme, après l'injection intraveineuse de pronestyl, aux doses de 500 mg chez l'un et de 1.300 mg chez l'autre. Dans le troisième cas, une dose de 1.200 mg n'a entraîné aucune amélioration.

Nous citerons, pour terminer cette énumération, les travaux d'Anna Tommaselli. Cet auteur a traité par le pronestyl intraveineux huit cas de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire. Deux de ces malades seulement étaient porteurs d'une cardiopathie connue. Chez les six autres, le trouble du rythme résumait la maladie. L'auteur a injecté dans les veines de ces malades une dose moyenne de 1 g de pronestyl, à la vitesse de 500 à 750 mg à la minute. Dans tous les cas, les accès de tachycardie paroxystique ont été stoppés durant l'in-

jection ou dans les secondes qui la suivirent. Malgré la grande vitesse d'injection, aucun accident sérieux n'apparut : l'auteur observa seulement l'apparition d'une chute tensionnelle légère; des nausées, vomissements et vertiges furent attribués à la sensibilité particulière de quelques malades.

Le pronestyl a donc une action relativement marquée sur les accès de tachycardie paroxystique auriculo-ventriculaire. Cette action paraît même plus constante que celle de la quinidine. Ce fait est sans doute dû à deux facteurs :

D'une part, dans les observations précitées, la plupart des tachycardies paroxystiques survenaient chez des cardiaques avérés. L'activité du centre hétérotope prend, dès lors, une importance particulière. Dans ce cas, il est aussi nécessaire de traiter directement le rythme ectopique que de rétablir l'équilibre neuro-végétatif. Seule, l'étude d'Anna Tommaselli s'applique à un groupe d'arythmies survenant sur un cœur apparemment sain; et dans ce cas, d'ailleurs, la technique d'administration du pronestyl fut audacieusement modifiée.

D'autre part, plus encore que la quinidine, l'amide procaïnique agit sur le système nerveux végétatif. Ainsi, dans les observations d'Anna Tommaselli, il est très possible que l'amide procaïnique, atteignant rapidement une forte concentration plasmatique, réduise d'emblée le trouble par double section :

— Elle paralyse brutalement le système nerveux extrinsèque du cœur et libère donc ce dernier de l'action néfaste du système nerveux végétatif.

— Elle déprime directement le centre hétérotope.

Il nous paraît dès lors possible de conclure que :

Dans les tachycardies paroxystiques auriculo-ventriculaires au cours d'une cardiopathie connue, l'amide procaïnique prend une place thérapeutique au moins aussi importante que celle déjà occupée par la quinidine.

Dans les tachycardies paroxystiques auriculo-ventriculaires dont les accès résument toute la maladie, l'amide procaïnique est une médication d'appoint qui peut être utilisée efficacement après échec des manœuvres classiques d'excitation vagale et surtout de l'injection intraveineuse d'acétyl-choline.

2° *Arythmies supra-ventriculaires avec trouble de la conduction auriculo-ventriculaire.*

Dans ces troubles, le taux du rythme auriculaire est tellement élevé que le tissu de conduction n'est plus capable de transmettre toutes les incitations aux ventricules. Les réponses ventriculaires, quoique moins nombreuses que les incitations auriculaires, peuvent apparaître assez régulièrement. Il y a flutter auriculaire. Si le rythme auriculaire est anarchique et le rythme ventriculaire très irrégulier, il y a fibrillation auriculaire avec arythmie complète.

a) *Le flutter auriculaire.*

Cette arythmie est caractérisée par la présence d'une tachycardie auriculaire dont le taux très élevé (250 à 300 systoles auriculaires par minute) entraîne presque inévitablement une dégradation ventriculaire allorythmique.

C'est un trouble à point de départ auriculaire. Nous admettrons que, selon la théorie de Prinzmetal, ce trouble du rythme dépend toujours de l'existence d'un foyer ectopique au sein d'une oreillette. L'activité de ce foyer se manifeste par l'apparition d'une tachycardie auriculaire de taux élevé. Quoique leur mécanisme soit similaire, la tachycardie paroxystique et le flutter auriculaires présentent des différences essentielles :

— Le flutter accompagne le plus souvent une cardiopathie avérée.

— Le flutter, quoique paroxystique parfois, se présente généralement sous la forme d'une arythmie permanente.

— Le flutter, enfin et surtout, est une tachycardie auriculaire dont le taux élevé entraîne presque toujours une dégradation ventriculaire allorythmique.

Ce dernier fait implique, dans le flutter auriculaire, une participation ventriculaire importante. La période réfractaire du tissu de conduction est, normalement, de plus longue durée que celle du muscle auriculaire. Ainsi, dans les conditions normales, le ventricule ne reçoit pas toutes les incitations auriculaires. Il peut répondre une fois sur deux : il y a alors flutter de type 2/1. C'est le type le plus fréquent. Mais bien d'autres dégradations allorythmiques sont possibles. Le flutter le plus grave est certainement celui de type 1/1; car le ventricule se contracte alors à un rythme très rapide : sa fonction, qui est indispensable à la vie, est fortement perturbée.

Sur le plan thérapeutique, ces faits impliquent des remarques importantes :

En premier lieu, le flutter est un trouble qui doit être nécessairement traité; ce trouble a une tendance fâcheuse à devenir permanent; il donne lieu alors à une tachycardie ventriculaire permanente. Il tend à aggraver l'état le plus souvent précaire d'un cœur généralement lésé.

En second lieu, un bon nombre de drogues utilisées pour diminuer l'excitabilité du myocarde, agissent également sur la conductibilité. C'est le cas de la quinidine. C'est surtout le cas de l'amide procaïnique. Ces produits peuvent être très utiles dans le traitement du flutter auriculaire. Ils peuvent être également très néfastes.

Il existe, en effet, deux moyens de modifier un flutter auriculaire :

— On peut agir sur le rythme auriculaire,

— On peut agir sur la conduction auriculaire et auriculo-ventriculaire.

Si l'on ralentit légèrement le rythme auriculaire, sans modifier notablement la conduction, on risque d'aboutir à un flutter de type 1/1.

Si, au contraire, on diminue la conduction auriculo-ventriculaire sans agir sur le rythme, on accentue le bloc auriculo-ventriculaire partiel qui existait déjà et on tend à établir un bloc total. De plus, on déprime également la conduction auriculaire. PRINZMETAL estime que, dans ce cas, on abaisse alors le seuil de fibrillation. On peut donc passer du flutter à la fibrillation auriculaire. C'est d'ailleurs le résultat qu'on cherche à obtenir en clinique, par administration de corps digitaliques.

En ce qui concerne des drogues telles que la quinidine ou l'amide procaïnique, il est souvent difficile de prévoir l'équilibre qui résultera de cette double activité. Par exemple, dans le cas de l'amide procaïnique, on risque d'obtenir un flutter 1/1 par diminution insuffisante de l'hyperexcitabilité sans modification notable de la conductibilité. Au contraire, elle peut donner lieu à l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire total. Dans ce cas, ZAPATA DIAZ pense que, si l'excitabilité ventriculaire n'est pas diminuée parallèlement, l'amide procaïnique peut favoriser l'éclosion de rythmes ventriculaires ectopiques et même de fibrillation ventriculaire. On peut même penser inversement, que si l'excitabilité au niveau du myocarde ventriculaire est trop déprimée, on risque de voir survenir une pause ventriculaire : le bloc auriculo-ventriculaire, d'une part, ne permet plus aux incitations auriculaires de parvenir aux ventricules. L'automatisme ventriculaire déprimé par l'amide procaïnique, d'autre part, laisse le ventricule non excitable et non excité.

Suivant les doses utilisées, le mode d'administration employé, la sensibilité individuelle des malades traités, l'amide

procaïnique risque donc de donner des résultats très variables au cours du traitement du flutter auriculaire. L'expérimentation clinique prouve ce fait.

Mark et ses collaborateurs ont utilisé le pronestyl intraveineux pour réduire sept cas de flutter auriculaire chronique. Après administration de 1 g du produit, ils ont obtenu un ralentissement du rythme auriculaire, mais jamais de guérison totale.

De même, Mc Cord et Taguchi obtinrent, dans quatre cas de flutter auriculaire, un ralentissement du rythme ectopique avec diminution du rapport auriculo-ventriculaire. Jamais ils ne purent rétablir le rythme sinusal.

Stearns a traité ainsi deux cas de flutter auriculaire : l'un fut ralenti, l'autre inchangé.

Miller, au contraire, a vu réapparaître le rythme sinusal dans deux cas de flutter auriculaire sur trois qu'il traita au moyen de pronestyl intraveineux.

Kloppe signale, également, d'excellents résultats après administration du produit par voie intramusculaire.

Zapata Diaz, enfin, est beaucoup plus réservé sur l'emploi du pronestyl dans le flutter auriculaire. Dans les six cas qu'il a traités par le pronestyl intraveineux, il note :

— 1 transformation en rythme sinusal.

— 2 diminutions du rythme dans lesquelles les résultats furent parachevés au moyen de quinidine.

— 2 transformations de flutter 2/1 en flutter 1/1.

— 1 mort subite de cause indéterminée.

L'amide procaïnique donne, dans le traitement du flutter auriculaire, des résultats non seulement inconstants mais parfois très défavorables : le plus souvent elle ralentit le rythme

ectopique auriculaire sans le faire disparaître. Dans de nombreux cas, elle tend donc à ramener l'arythmie à un flutter de type 1/1. Peut-être le mode d'administration et les doses utilisés sont-ils inadéquats. L'injection intramusculaire, en effet, paraît donner de bons résultats. L'administration par voie orale serait, peut-être, encore plus favorable dans certains cas. Mais, dans l'état actuel de nos connaissances, l'emploi du pronestyl dans ce type d'arythmie est assez discutable : il ne saurait détrôner les digitaliques, surtout et aussi la quinidine qui donne des résultats plus constants.

b) *La fibrillation auriculaire.*

On dit qu'il y a fibrillation auriculaire lorsque la musculature auriculaire se contracte de façon désordonnée et à un rythme de taux très élevé (300 à 600 contractions par minute). La réponse ventriculaire est alors très irrégulière il y a arythmie complète.

Pour expliquer les phénomènes auriculaires qui apparaissent au cours de cette arythmie, nous adopterons, ici encore, la théorie de PRINZMETAL. Cet auteur estime que deux facteurs président à l'établissement d'une fibrillation auriculaire :

1. La présence d'un ou plusieurs centres hétérotopes au sein des oreillettes.

2. Un trouble marqué de la conduction auriculaire.

Le rythme ectopique est d'un taux particulièrement élevé : les contractions « M » (ou « Microscopic contractions » que PRINZMETAL oppose aux contractions « L » ou « Large contractions » constituées par la fusion des précédentes et apparaissant à un rythme de 300 à 600 par minute). naissent en effet au rythme de 10.000 à 40.000 par minute. On peut donc, en premier lieu, réduire cette arythmie en administrant une drogue qui tend à déprimer l'activité de ces foyers ectopiques : c'est, par exemple, le cas de l'amide procaïnique ou de la quinidine.

Le trouble de la conduction auriculaire est responsable de l'aspect désordonné de l'arythmie : le rythme ectopique est trop rapide pour permettre à la fibre auriculaire de récupérer une conduction adéquate entre une contraction et l'excitation précédente. On peut donc, en second lieu, agir sur la fibrillation auriculaire en améliorant le trouble de la conduction auriculaire. En fait, la quinidine et l'amide procaïnique ont une action inverse : elles diminuent la conductibilité auriculaire et abaissent ainsi le seuil de fibrillation. Ces drogues réduiront la fibrillation auriculaire dans les seuls cas où leur activité sur le foyer ectopique sera beaucoup plus intense que leur action sur la conductibilité auriculaire. La digitale, par exemple, qui diminue la conduction auriculaire sans agir sur le centre ectopique, tend à perpétuer la fibrillation auriculaire.

Les phénomènes ventriculaires créent l'arythmie complète, caractéristique de la fibrillation auriculaire. Il y a le plus souvent un bloc auriculo-ventriculaire partiel; parfois le bloc auriculo-ventriculaire est total. Dans tous les cas, le ventricule se contracte irrégulièrement et relativement lentement. Quoique l'oreillette soit fonctionnellement inexistante, la fibrillation auriculaire est mieux supportée que le flutter, parce que le rythme ventriculaire est lent. Comme dans le flutter, l'administration de drogues qui déprime la conduction auriculo-ventriculaire expose à des effets peu prévisibles. Nous n'y reviendrons pas. Nous remarquerons seulement que ces faits expliquent peut-être certains accidents observés en clinique.

Mark et ses collaborateurs ont traité onze malades porteurs de fibrillation auriculaire chronique, par 1 g. de Pronestyl intraveineux : dans aucun cas ils n'ont vu réapparaître un rythme normal; dans tous les cas le rythme auriculaire fut ralenti. A un douzième malade porteur du même trouble, ils administrèrent 1,5 g. du produit en deux injections : le rythme sinusal normal fut rétabli.

Stearns a publié cinq cas de fibrillation auriculaire avec rythme ventriculaire supérieur à 115 par minute. Après avoir administré du Pronestyl intraveineux aux doses de 400 à 1.000 mg, variant suivant la tolérance de chaque sujet, cet auteur a constaté la persistance de la fibrillation auriculaire. Au contraire, le rythme ventriculaire s'est généralement abaissé au taux de 50 par minute.

Mc Cord et Taguchi, dans des conditions analogues, ont observé des résultats contraires : six cas de fibrillation auriculaire répondirent à l'administration intraveineuse de Pronestyl, d'abord par une accélération du rythme ventriculaire, ensuite par le rétablissement du rythme sinusal.

Kloppe, utilisant la voie intramusculaire dans huit cas, ne signale que des échecs.

Shaffer a enregistré de bons résultats après administration orale de 1 à 5 g. par jour de pronestyl, dans onze fibrillations auriculaires chroniques.

Certains auteurs signalent la transformation possible de fibrillation en flutter auriculaire :

Kelley, dans quatre cas de fibrillation auriculaire récente a obtenu, en utilisant la voie intraveineuse :

Une transformation en rythme sinusal,

Deux transformations en flutter,

Un échec total.

Boyadjian et Van Dooren signalent les résultats suivants :

— Le pronestyl *per os* aux doses de 3 à 4 g. par jour, dans trois cas de fibrillations, dont deux paroxystiques, n'a donné aucun résultat notable.

— Le pronestyl administré par voie intraveineuse aux doses de 500 à 1.500 mg. donne :

— Dans deux cas de fibrillation paroxystique, la transformation en rythme sinusal,

— Dans cinq cas de fibrillation chronique, un échec total.

— Dans un cas de fibrillation chronique, la transformation en flutter,

— Dans un cas de fibrillation avec extrasystolie ventriculaire, la persistance de la fibrillation auriculaire mais la disparition des extrasystoles ventriculaires.

Wedd, enfin, a traité cinq cas de fibrillation auriculaire par le pronestyl *per os*. Le rythme auriculaire a été ralenti de 12 à 25 % environ; le rythme ventriculaire, au contraire a été accéléré. Il attribue la syncope qu'il a observée chez un dé ces malades, à un bloc complet avec dépression du « pacemaker » idioventriculaire : le rythme ventriculaire était tombé à 13 par minute et la tension artérielle n'était pas mesurable.

Les résultats obtenus sont donc assez inconstants. Certains même sont très fâcheux tels :

— l'apparition de flutter auriculaire,

— la réponse ventriculaire imprévisible.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le pronestyl, relativement efficace dans la fibrillation auriculaire paroxystique ou d'apparition récente, a une action discutable dans la fibrillation chronique. Dans tous les cas, toutefois, les indications du pronestyl, dans la fibrillation auriculaire, restent liées à l'échec de la quinidine dont l'efficacité paraît plus constante. Si la quinidine n'a pas donné de résultats satisfaisants, on pourra envisager l'emploi de l'amide procaïnique, car, comme l'a montré M. le Professeur Broustet, une fibrillation auriculaire doit être réduite dans bon nombre de cas

3° *Arythmies auriculaires et ventriculaires associées.*

Au cours d'une fibrillation auriculaire, il n'est pas rare de voir survenir une extrasystolie ou une tachycardie ventriculaire : les troubles de conduction engendrés par l'arythmie auriculaire favorisent, en effet, l'éclosion de foyers ectopiques ventriculaires.

Il est bien moins fréquent, au contraire, de rencontrer l'association d'une tachycardie ventriculaire avec une tachycardie ou un flutter auriculaires. Bernstein a montré que l'apparition simultanée de ces deux arythmies indépendantes répondait à des lésions graves du myocardes; elle pose, de plus, un problème diagnostique délicat.

Sur le plan thérapeutique qui nous intéresse, ces associations présentent quelque intérêt. Dans les cas où l'on a institué un traitement au pronestyl, on peut comparer directement l'activité de cette drogue sur les oreillettes et sur les ventricules.

Kinsmann a injecté le pronestyl, par voie intraveineuse, dans des cas de fibrillation auriculaire avec extrasystolie ventriculaire. L'arythmie auriculaire n'a nullement été influencée. Au contraire, la plupart des extrasystolies ventriculaires disparurent sous l'action du pronestyl.

Miller a publié des résultats superposables concernant six cas de fibrillation auriculaire avec extrasystolie ventriculaire.

Bernstein, enfin, a utilisé la même thérapeutique dans sept cas de tachycardie ou de flutter auriculaires, paraissant indépendants de tachycardies ventriculaires simultanées. Cet auteur a aussi constaté l'efficacité marquée du pronestyl dans les arythmies ventriculaires. Les arythmies auriculaires, au contraire, restèrent à peu près inchangées.

Au cours de cette étude, nous avions déjà remarqué que le pronestyl possédait une activité plus marquée et surtout plus constante, sur les arythmies ventriculaires que sur les arythmies auriculaires. Les résultats précédents confirment ce fait; et pourtant il est difficile de l'expliquer. La Médecine Expérimentale ne nous éclaire guère : l'amide procaïnique donne des résultats identiques dans ces deux types de trouble du rythme, réalisés expérimentalement. Mais les résultats sont bien différents en clinique. Pourtant, dans tous les cas envisagés, le trouble du rythme dépend de l'existence d'un foyer ectopique. Faut-il en conclure que ces centres hétérotopes sont de nature différente suivant qu'on les rencontre au sein des oreillettes ou au niveau des ventricules ? Il faudrait alors supposer que la nature même des fibres cardiaques est différente à ces deux niveaux. Il est bien évident que, en ce qui concerne le tissu de conduction, une différence, au moins fonctionnelle, existe : dans les conditions normales, à mesure qu'on s'éloigne du nœud sinusal pour se diriger vers le tissu de conduction ventriculaire, le rythme décroît peu à peu : le rythme sinusal est normalement d'un taux plus élevé que le rythme nodal; ce dernier est lui-même supérieur au rythme idioventriculaire.

Peut-être l'inconstance d'action de l'amide procaïnique sur les arythmies auriculaires réside-t-elle dans le fait que, dans les troubles du rythme supraventriculaire, la conduction auriculo-ventriculaire reste un facteur à ne pas négliger.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons pas conclure. Nous nous bornons donc à confronter les résultats pour essayer de déterminer les indications du pronestyl dans les arythmies supra-ventriculaires.

Conclusions sur les indications de l'amide procaïnique dans les arythmies supra-ventriculaires.

Si, dans certaines arythmies ventriculaires, le pronestyl a supplanté les traitements antérieurs, dans les arythmies supra-ventriculaires, ce produit est seulement venu s'ajouter à un arsenal thérapeutique déjà complexe.

Dans les extrasystolies auriculaires, l'emploi du pronestyl est limité aux cas dans lesquels les thérapeutiques classiques ont échoué, encore faut-il que l'état du malade réclame un traitement direct de l'arythmie. La voie orale permet alors d'obtenir assez souvent la réduction de l'extrasystolie pendant une durée assez brève.

Lors de paroxysmes de tachycardies auriculaires ou nodales, l'amide procaïnique donne des résultats favorables assez constants. Mais les traitements classiques, la plupart du temps, sont suffisants pour réduire ce trouble avec un minimum d'inconvénients. L'administration d'amide procaïnique par voie intraveineuse, au cours des accès, n'est indiquée qu'après échec des traitements physiques ou chimiques tendant à provoquer une excitation vagale. Pour prévenir les accès, le pronestyl *per os* serait certainement efficace; mais nous verrons dans un prochain chapitre, les inconvénients que présente une administration prolongée de ce produit.

Le flutter auriculaire paraît une indication d'exception : l'administration de pronestyl dans ce cas, présente trop de dangers; et, le plus souvent, les digitaliques et la quinidine donnent des résultats favorables : soit parce qu'ils transforment un flutter en fibrillation auriculaire, généralement moins grave et souvent plus accessible à la thérapeutique; soit parce qu'ils rétablissent le rythme sinusal. Il faut noter tout de même que l'administration intramusculaire donne de sérieux

espoirs. Une expérience plus approfondie permettra, peut-être, d'étendre les indications du pronestyl.

Dans la fibrillation auriculaire, enfin, l'amide procaïnique peut être administrée par voie orale ou intraveineuse, lorsque les traitements classiques ont échoué. On peut alors espérer de bons résultats, souvent, dans les fibrillations paroxystiques et celles d'apparition récente. Quoi qu'il en soit, cette arythmie doit être réduite, car elle engage l'avenir du malade. Aucun traitement ne doit donc être négligé.

AMIDE PROCAINIQUE ET ARYTHMIES CARDIAQUES EN CHIRURGIE

L'amide procaïnique a été proposée et expérimentée pour prévenir et traiter les troubles du rythme qui apparaissent fréquemment lors d'interventions chirurgicales endothoraciques, sous anesthésie au cyclopropane.

Ces interventions chirurgicales favorisent, en effet, l'éclosion d'arythmies cardiaqeus en cours d'opération ou dans les suites immédiates. Joseph et ses collaborateurs ont montré, en particulier, que l'anesthésie au cyclopropane agissait dans ce sens en réduisant la ventilation pulmonaire. Le plus souvent surviennent des arythmies ventriculaires : tachycardies surtout; extrasystolies également. L'apparition de tels troubles aggrave singulièrement le pronostic opératoire. Elle fait craindre, à juste titre, une fibrillation ventriculaire qui risque d'entraîner la mort subite dans les plus brefs délais. Mais ce type d'intervention peut aussi donner naissance à des arythmies auriculaires et nodales, sous forme de tachycardie et d'extrasystolie.

Les chirurgiens ont toujours redouté de tels accidents; et ils se sont appliqués à leur opposer des traitements efficaces. Dans leur arsenal thérapeutique, la procaïne intraveineuse tenait la plus grande place, aux côtés de la quinidine, du dié-

thylaminoéthanol et de la dibénamine. Mais ce traitement curatif était insuffisant dans de nombreux cas; et, de plus, il était nécessaire de lui adjoindre une thérapeutique préventive. Joseph et ses collaborateurs ont montré que l'amide procaïnique offrait de grandes ressources, tant dans le domaine de la prévention que dans celui de la thérapie.

A titre prophylactique, et avant de commencer l'anesthésie, ces auteurs ont administré à un groupe expérimental de 22 malades, du pronestyl *per os* aux doses de 1 à 2 g. Pendant la thoracotomie qui suivit, ils firent une injection intraveineuse de 1 g. à doses fractionnées. Ils ont confronté les résultats obtenus dans ce groupe expérimental, avec ceux relatifs à un groupe de contrôle constitué par 25 opérés :

Dans le groupe de contrôle, 38 % des malades accusèrent des troubles du rythme, dont 19 % des arythmies ventriculaires (soit 51 % d'arythmies ventriculaires par rapport au total des arythmies).

Dans le groupe expérimental, l'incidence des arythmies fut de 19 % dont 7 % d'arythmies ventriculaires (soit 35 % d'arythmies ventriculaires par rapport au total des arythmies).

L'administration prophylactique d'amide procaïnique a donc réduit l'incidence de toutes les arythmies, mais surtout des arythmies ventriculaires.

Joseph et ses collaborateurs ont injecté dans les veines de 17 malades, à titre curatif, du pronestyl à la dose moyenne de 0,5 g. Dans tous les cas les arythmies ventriculaires présentes furent réduites dans les cinq minutes qui suivirent l'injection.

Ces résultats sont éloquents : l'amide procaïnique offre une protection efficace vis-à-vis des arythmies cardiaques susceptibles d'apparître au cours de l'anesthésie au cyclopropane et de la chirurgie endothoracique. Elle permet aussi de réduire les troubles du rythme qui compliquent assez souvent

ces interventions. Son efficacité est surtout marquée visà-vis des arythmies ventriculaires, et en particulier des tachycardies ventriculaires.

Avant de terminer l'étude de l'administration préventive de pronestyl au cours de certaines manœuvres chirurgicales, nous signalerons que ce produit fut utilisé par quelques auteurs, au cours du cathétérisme cardiaque. En effet, on peut voir survenir des arythmies cardiaques chez les sujets subissant cet examen. Mais LUCAS qui a administré préventivement, dans de telles conditions, de l'amide procaïnique à 28 malades, conclue que ce traitement préventif ne présente aucun intérêt. LEQUIME pense même que l'on doit éviter d'utiliser le pronestyl lorsqu'on effectue des recherches précises sur la fonction cardiaque. C'est un point de vue assez logique puisque le pronestyl peut modifier considérablement cette fonction, directement ou en créant un certain degré d'hypotension. Nous n'insisterons donc pas davantage sur ce sujet.

LES ACCIDENTS DUS AU TRAITEMENT

L'amide procaïnique est relativement peu toxique. Mais ce n'est pas une drogue absolument anodine : elle peut provoquer des accidents fâcheux. Comme le pronestyl est administré, le plus souvent, à des sujets assez fragiles, les incidents de traitement revêtent une importance particulière. Cependant, l'apparition possible de tels accidents n'enlève rien à la haute valeur thérapeutique de l'amide procaïnique; elle oblige seulement à observer une grande prudence.

Certains de ces accidents apparaissent particulièrement lorsqu'on administre de fortes doses d'amide procaïnique. D'autres peuvent survenir au cours de traitements prolongés. D'autres enfin sont le fait d'une susceptibilité particulière des sujets : il s'agit surtout alors d'accidents allergiques.

Les accidents dus à l'administration de doses importantes

A. — Les accidents cardio-vasculaires.

Ce type d'accident apparaît surtout lors d'administration intraveineuse. Il relève, soit de l'action du pronestyl sur l'équilibre nerveux végétatif, soit de son activité sur le cœur.

a) *Hypotension.*

Les phénomènes hypotensifs sont relativement fréquents. Ils paraissent dus à l'action directe du pronestyl sur le système neuro-végétatif. Nous avons tenté, dans un chapitre précédent, d'en expliquer le mécanisme.

La chute tensionnelle n'est pas toujours en rapport avec l'importance des doses administrées : BERRY a observé de fortes hypotensions après administration de 100 mg. de pronestyl intraveineux. Peut-être faut-il invoquer, dans ces cas, une instabilité neuro-végétative. Mais il ne faut pas oublier que les modifications apportées dans l'arythmie cardiaque sont susceptibles de retentir sur l'équilibre tensionnel. Dans la plupart des cas, pourtant, la chute de tension, pour un sujet donné, est proportionnelle aux doses administrées. Assez fréquente au cours de l'injection intraveineuse, surtout si celle-ci est rapide, l'hypotension a rarement été observée lors d'administration orale de pronestyl.

La chute tensionnelle est généralement caractérisée par une diminution parallèle de la maxima et de la minima. Dans la plupart des cas, cette diminution n'excède guère 15 à 20 mm. de mercure. La tension artérielle normale est rétablie dans un délai variable, de l'ordre de quelques minutes à quelques heures après l'injection.

En général donc, ces phénomènes hypotensifs, assez fréquents au cours de l'administration intraveineuse de pronestyl, ne constituent pas une grave complication : l'apparition de collapsus cardio-vasculaire est relativement rare. Et d'ailleurs, la simple réduction de l'arythmie cardiaque contribue à rétablir l'équilibre tensionnel : les tachycardies graves, en effet, s'accompagnent souvent de chute tensionnelle. Lorsque le rythme cardiaque normal réapparaît, la pression artérielle tend à reprendre sa valeur antérieure. D'autre part, SCHOOLMAN a montré qu'il était possible de combattre efficacement l'hypoten-

sion engendrée par l'injection intraveineuse de pronestyl, en faisant une perfusion intraveineuse simultanée de « L-Artérénol », produit utilisé couramment dans les états de choc et de collapsus.

Les accidents hypotensifs doivent être connus, mais non trop redoutés. Dans la majorité des cas, une surveillance étroite de la pression artérielle durant l'injection intraveineuse de pronestyl évitera l'apparition d'ennuis sérieux.

b) *Accidents cardiaques.*

Nous avons déjà envisagé, au cours de cette étude la plupart des accidents cardiaques susceptibles d'apparaître durant l'injection intraveineuse d'amide procaïnique. Nous nous bornerons à rappeler brièvement certains faits.

La fréquence de ces accidents paraît en rapport direct avec l'importance des doses administrées. Mais ce n'est pas toujours vrai : pour des doses relativement faibles, parfois, le cœur réagit intensément. Cette intolérance à des doses minimes peut être rapportée à des lésions profondes du myocarde.

La nature des accidents observés est liée aux troubles de conduction engendrés par l'amide procaïnique.

Les modifications électro-cardiographiques en sont un premier stade : l'élargissement du complexe électrique QRS est un signe d'alarme. Il témoigne d'une conduction défectueuse, et annonce des accidents prochains plus graves.

Ces accidents, nous l'avons vu, peuvent être de deux ordres :

— La pause ventriculaire peut survenir lorsque, au trouble de conduction, s'ajoute une dépression marquée de l'excitabilité ventriculaire.

— La tachycardie et la fibrillation ventriculaires sont en rapport avec une excitabilité ventriculaire insuffisamment déprimée par rapport aux troubles de conduction auriculo-ventriculaire.

Dans les deux cas, la mort subite en est le résultat.

Si l'on met à part les modifications simples de l'électrocardiogramme, ces accidents cardiaques ne sont pas fréquemment observés; car la survenue de troubles électro-cardiographiques du type précédemment décrit commande l'arrêt du traitement. Il est donc indispensable d'opérer un contrôle électro-cardiographique rigoureux pendant l'injection intraveineuse.

B. — **Les accidents digestifs.**

Nous serons très brefs sur ce sujet. Les troubles digestifs sont fréquents au cours du traitement par l'amide procaïnique : ce sont des nausées, des vomissements, de l'anorexie parfois, de la diarrhée très rarement. Mais ces accidents sont bénins : le plus souvent, la réduction des doses administrées entraîne la guérison des troubles digestifs. Dans tous les cas la suspension temporaire du traitement les fait disparaître.

Les accidents dus à une administration prolongée

Le pronestyl, administré *per os* pendant une période prolongée, peut donner naissance à des troubles hématologiques : l'apparition d'agranulocytose a été plusieurs fois observée.

Inouye, le premier, a publié l'observation d'une telle complication : chez une malade âgée de 87 ans, en état de défaillance cardiaque grave, il a réduit une arythmie ventriculaire au moyen d'une injection intraveineuse de 400 mg. de prones-

tyl. Cet auteur a dès lors institué un traitement d'entretien : 0,25 g. de pronestyl *per os* trois fois par jour. A la huitième semaine, il découvrit des troubles de type agranulocytosique. Un traitement antibiotique fut institué : d'abord au moyen de pénicilline, puis de streptomycine; les résultats furent peu marqués. La terramycine, enfin, eut raison de ces troubles leucopéniques.

Dans le cas de MILLER, l'issue fut fatale. Cet auteur a administré à un malade, 0,25 g. d'amide procaïnique, *per os*, quatre fois par jour. Un mois après le début de ce traitement, les premiers symptômes de l'agranulocytose apparurent. L'administration de pronestyl fut alors stoppée; un traitement antibiotique fut institué. Le malade mourut tout de même deux mois après. MILLER conclue que l'acide para-amino-benzoïque, produit de dégradation de l'amide procaïnique, est directement responsable de la leucopénie. En effet, nombreux produits voisins, à radical benzénique, sont susceptibles de créer de tels troubles lorsqu'ils sont introduits dans des organismes particulièrement sensibles.

Lors d'un traitement prolongé, l'amide procaïnique, comme bien d'autres médicaments, peut donc engendrer une agranulocytose. Cet accident ne paraît pas fréquent; mais peut-être ceci tient-il au fait que, jusqu'à présent, l'amide procaïnique a rarement été utilisée en traitement prolongé. Dans de telles conditions, il ne faut donc pas négliger de surveiller étroitement la formule sanguine.

Les accidents allergiques

L'amide procaïnique, comme de nombreux médicaments, peut créer des accidents allergiques. Dans ce cas le terrain et la sensibilisation antérieure jouent un rôle primordial. La drogue joue seulement le rôle de facteur déclenchant. Nous ne

nous étendrons donc pas sur ce sujet; nous signalerons simplement les accidents qui ont été rencontrés :

Leibowitz a publié un cas dans lequel chaque prise orale de pronestyl donnait lieu à un syndrome fébrile. La suspension du traitement faisait disparaître ces accidents; sa reprise, au contraire, leur redonnait naissance.

Bakos a rapporté un cas similaire.

Hellman, dans les mêmes conditions, a observé des accidents généraux : fièvre, adénopathies, éruptions cutanées, dont la nature allergique ne faisait aucun doute.

Dans un cas de Koffler, enfin, le pronestyl *per os* a provoqué une réaction cutanée allergique.

Ces accidents sont généralement bénins. Pour les éviter, il suffit de mettre en évidence, dans les antécédents des malades que l'on veut traiter, la notion d'une sensibilisation antérieure.

Apparition d'ictère au cours du traitement par l'amide procaïnique

Dans le service de M. le Professeur Broustet, un ictère a apparu chez deux malades soumis à un traitement par l'amide procaïnique. Le rôle joué par le pronestyl dans la survenue de ces deux ictères n'a pas été déterminé avec précision. A notre connaissance, aucun cas semblable n'a été publié dans la littérature médicale. Nous ne pouvons donc établir la véritable portée de ce fait; mais il est tout de même intéressant de le noter : l'amide procaïnique a peut-être une toxicité plus marquée qu'on ne le pense actuellement; et la liste des accidents provoqués par son administration n'est sans doute pas encore définitivement établie.

CONCLUSIONS

L'amide procaïnique déprime l'excitabilité des centres hétérotopes et diminue la conductibilité cardiaque. Elle est très stable dans l'organisme et relativement peu toxique. Son emploi dans le traitement de certaines arythmies cardiaques est donc justifié.

A. — **Dans les arythmies ventriculaires.**

a) *Les extrasystolies ventriculaires.*

L'amide procaïnique donne des résultats favorables constants mais temporaires.

Si le trouble du rythme résume toute la maladie, il semble inutile de faire appel à une thérapeutique très active mais dont l'effet est temporaire.

Si l'extrasystolie témoigne d'une intoxication digitalique, un tel traitement présente de sérieux dangers; mais il permet souvent de continuer une cure digitalique qui, sans cela, devrait être stoppée. Dans ce cas, l'amide procaïnique peut être un précieux secours.

S'il s'agit, enfin, d'une extrasystolie préfibrillatoire, l'amide procaïnique permet de réduire le trouble du rythme, et de diminuer d'autant les risques de fibrillation ventriculaire mortelle.

b) *Les tachycardies ventriculaires.*

Ces arythmies sont généralement très graves. L'amide procaïnique permet de réduire ces troubles qui aggravent singulièrement le pronostic des infarctus du myocarde ou des asystolies graves. C'est sans doute pourquoi, pour la majorité des auteurs, *les tachycardies ventriculaires sont l'indication majeure de ce produit.*

La tachycardie ventriculaire bénigne est rare. Elle peut bénéficier d'un traitement par l'amide procaïnique.

c) *La fibrillation ventriculaire.*

Elle est le plus souvent synonyme de mort subite; on peut rarement lui opposer un traitement quelconque. Mais, dans les cas où le délai est suffisant pour permettre un acte thérapeutique, l'amide procaïnique peut être très utile.

B. — **Dans les arythmies supra-ventriculaires.**

a) *Les extrasystolies auriculaires*

L'amide procaïnique donne des résultats très inconstants. Exceptionnellement, et après échec des thérapeutiques classiques, elle peut être utilisée si le trouble doit être rapidement réduit.

b) *Les tachycardies paroxystiques.*

L'amide procaïnique est efficace dans la maladie de Bouveret. Mais l'acétyl-choline conserve ses droits; ce n'est qu'après échec de cette drogue que l'on peut envisager l'emploi d'amide procaïnique.

c) *Flutter et fibrillation auriculaires.*

L'utilisation d'amide procaïnique, ici, est hasardeuse : elle peut entraîner de graves complications. Les digitaliques et la quinidine permettent souvent de réduire de tels troubles. Les indications de l'amide procaïnique sont liées à l'échec de ces thérapeutiques.

L'amide procaïnique est utilisée en injection intraveineuse lorsque l'on veut obtenir un effet rapide mais temporaire : les doses varient alors de 0,1 g. à 1 g. par injection. L'administration orale est réservée aux traitements d'entretien : les doses doivent être fractionnées, et ne pas dépasser 4 g. à 5 g. par 24 heures.

Les accidents dus à l'administration intraveineuse peuvent fréquemment être évités si, au cours de l'injection, on respecte deux règles impérieuses, à savoir :

— Le contrôle électrocardiographique constant.

— La surveillance étroite de la tension artérielle.

L'administration prolongée d'amide procaïnique par la voie orale peut donner lieu à une agranulocytose. Dans de telles conditions, un contrôle hématologique fréquent est indispensable.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Pour le Doyen.*
L'Assesseur,
R. SIGALAS

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
BROUSTET

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 25 Novembre 1954
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

Ahumada (J.), Niedmann (L.), Mordoh (I.) et Beregovich (J.). — Uso de la procaïna y procaïnamida en el tratamiento de algunas arritmias cardiacas. *Rev. Med. Chile*, 1952, *80*, 674-680. Analyse dans *J.A.M.A.*, 1953, *152*, 351.

Antzis (E.), Dunn (J.-J.) et Schilero (A.-J.). — Pronestyl (procaïne amide) therapy in paroxysmal ventricular tachycardia. *Am. Heart. J.*, 1952, *43*, 911-917.

Aubertin (E.), Blanchot (P.), Mlles Misson (G.) et Gall (G.). — Tachycardie ventriculaire terminale avec fibrillation auriculaire chez une mitrale : échec de la procaïne amide. *J. Méd. Bordeaux*, 1952, *129*, 1195.

Bakos (A.) et Askey (J.-M.). — Fever due to procaïne amide hydrochloride therapy. *J.A.M.A.*, 1952, *149*, 1392-1393.

Bernstein (L.-M.), Pascale (L.-R.), Littmann (A.) et Foley (E.-F.). — Simultaneous independent paroxysmal tachycardias. *J.A.M.A.*, 1952, *150*, 446-451.

Berry (K.), Bellet (S.), Garlett (E.-L.) et Gefter (W.-I.). — Use of Pronestyl in treatment of ectopic rhythm : Treatment of 98 episodes in 78 patients. *Am. J. Med.*, 1951, *11*, 431-441.

Blanchot (P.). — Traitement des crises de tachycardie aiguës. *J. Méd. Bordeaux*, 1952, *129*, 1000-1004.

Borreni (G.) et Casadio (V.). — Procaïne amide hydrochloride in treatment of paroxysmal tachycardia (nodal and ventricular). *Gazz. Med. Ital.*, 1954, *113*, 46-50. Analyse dans *J.A.M.A.*, 1954, *155*, 1181.

Boyadjian (N.) et Van Dooren (F.). — Action de la procaïne-amide sur les arythmies auriculaires. (Etude expérimentale et clinique). *Arch. Mal. Cœur*, 1953, *46*, 941-948.

— Les effets de la procaïne-amide sur les arythmies cardiaques. Etude clinique et expérimentale. *Acta Clin. Belg.*, 1953, *8*, 285-297.

Brandes (J.). — La procaïne et la procaïne-amide (données expérimentales et cliniques). *Le Scalpel*, 1952, *105*, 1441-1448.

Broustet (P.), Castaing, Blanchot, Marty, Bergaud, Bricaud et Chevais. — La réduction systématique des fibrillations auriculaires. *Arch. Mal. Cœur*, 1953, *46*, 240-247.

Broustet (P.), Richard (J.) et Monet. — Sur deux cas de tachycardie ventriculaire bénigne. *J. Méd. Bordeaux*, 1953, *130*, 700-707.

Cabrera (E.), Zapata Diaz (J.) et Mendez (R.). — Accion de la procaïnamida sobre el corazon : I. Estudio experimentale. *Arch. Inst. Cardiol. Mexico*, 1951, *21*, 510. Analyse dans *Arch Mal. Cœur*, 1952, *45*, 570.

Charlier (R.). — Procaïne-amide et extrasystoles ventriculaires toxiques. *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 1952, *89*, 442-462.

Charlier (R.) et Klutz (A.). — Tachycardie ventriculaire expérimentale. *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 1951, *87*, 241-289.

Cloetens (W.). — Action de la procaïne-amide sur l'alternance de contractilité. *Acta Cardiol.*, 1952, *7*, 347-355.

Comisioneru (N.). — Traitement par l'amide procaïnique de l'arythmie extrasystolique ventriculaire. *Le Concours Médical*, 1952, *1*, 774.

— Bloc de branche transitoire après ingestion de l'amide procaïnique pour tachycardie ventriculaire grave. *Le Concours Médical*, 1952, *1*, 1792.

Cord (M.-C.) et Taguchi (J.-T.). — Study of effect of procaïne amide hydrochloride in supraventricular arrhythmias. *Circulation*, 1951, *4*, 387-393.

Delanoe (G.). — Crise de tachycardie ventriculaire. Guérison par l'injection intraveineuse d'amide procaïnique. *Maroc Médical*, 1952, *31*, 721.

Denney (J.-L.), Miller (H.), Griffith (G.-C.) et Nathanson (M.-H.). — Ventricular acceleration following procaïne amide hydrochloride therapy. *J.A.M.A.*, 1952, *149*, 1391-1392.

Dickers (S.) et Odier (J.). — Trois cas de tachycardie paroxystique (nodale ou ventriculaire) traités par la procaïne ou le pronestyl. *Cardiologia*, 1952, *21*, 75-89.

Doherty (J.-E.), Abott (W.-S.) et Davis (J.-C.). — Procaïne amide overdosage in myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1953, *46*, 455-459.

Enselperg (C.-D.) et Lipkin (M.). — Intramuscular administration of procaïne amide : Safe and effective method for treatment of cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.*, 1952, *44*, 781.

Epstein (M.-A.). — Ventricular standstill during the intravenous procaïne amide treatment of ventricular tachycardia. *Am. Heart J.*, 1953, *45*, 898-908.

Franco (P.-M.). — La procaïna nella terapia cardiaca. *Rass. int. clin. ter.*, 1953, *33*, 95-96.

Froment (R.). — Les tachycardies paroxystiques ventriculaires. 1 vol. (Masson édit.), Paris 1932.

Froment (R.) et Gallavardin (L.). — Les troubles du rythme cardiaque. Traité de Médecine, t. X, pp. 295-351 (Masson édit.), Paris 1948.

Gaquiere (A.) et Trarieux. — Tachycardie paroxystique ventriculaire bénigne apparue chez un enfant et jugulée par le pronestyl. *Arch. Mal. Cœur*, 1952, *45*, 519-521.

Gerbaux (A.). — Le traitement des crises tachycardiques. *La Revue du Praticien*, 1952, *2*, 371-376.

Hanenson (I.-B.), Kayden (H.-J.) et Messinger (W.-J.). — Recurrent ventricular tachycardia treated with procaïne amide. *Am. Heart J.*, 1952, *43*, 293-298.

Harris (A.-S.) and Co. — The effects of intravenous procaïne and procaïne amide (pronestyl) upon ectopic ventricular tachycardia accompanying acute myocardial infarction. *Circulation*, 1951, *5*, 551-558.

Hellman (E.). — Allergy to procaïne amide. *J.A.M.A.*, 1952, *149*, 1393-1394.

Hoffman (I.), Abernathy (R.-S.) et Häedicke (T.-A.). — Effect of procaïne amide on anomalous conduction and paroxysmal tachycardia in a case ressembling the Wolff-Parkinson-White syndrom. *Am. Heart J.*, 1952, *44*, 154-158.

Inouye (M.), Millar (J.) et Townsend (J.-H.). — Agranulocytosis following maintenance dosage of pronestyl. Report of severe case with recovery. *J.A.M.A.*, 1951, *147*, 652-653.

Irvin (J.-R.) et Cutts (F.-B.). — Ventricular tachycardia. Report of a case in which « Pronestyl » was effectively used after failure with quinidine. *J.A.M.A.*, 1951, *146*, 1282-1283.

Joseph (S.), Helrich (M.), Kayden (H.), Orkin (L.) et Rovenstine (E.). — Procaïne amide for prophylaxis and therapy of cardiac arrhythmias occuring during thoracic surgery. *Surg. Gynec. and Obst.*, 1951, *93*, 75-86.

Jouve (A.), Rochu (P.) et Bousquet (R.). — Les tachycardies paroxystiques et leur traitement. *La Revue du Praticien*, 1954, *4*, 2513-2523.

Kayden (H.-J.), Steele (J.-M.), Mark (L.-C.) et Brodie (B.-B.). — Use of procaïne amide in cardiac arrhythmias. *Circulation*, 1951, *4*, 13-22.

Kelley (R.-T.), Keegan (C.-E.) et Katter (G.-W.). — Value of intravenous procaïne amide in treatment of tachycardias, in-

cluding three instances of aberrant ventricular conduction following its use. *Am. Heart J.*, 1952, *44*, 851-853.

Kinsmann (J.-M.), Hansen (W.-R.) et McClendon (R.-L.). — Procaïne amide (Pronestyl) in treatment of cardiac arrhythmias. *Am. J. M. Sc.*, 1951, *222*, 365-375.

Kloppe (W.). — Auricular fibrillation and auricular flutter and their treatment by procaïne amide hydrochloride. *Arztl. Wchnschr.*, 1954, *9*, 199-201. Analyse dans *J.A.M.A.*, 1954, *155*, 781

Koffler (A.) et Stamford (A.). — Allergic skin reaction to procaïne amide hydrochloride. Report of a case. *J.A.M.A.*, 1953, *152*, 28.

Lantner (H.). — Contribution à l'étude du traitement de certains troubles graves du rythme cardiaque par l'amide procaïnique. Thèse Paris, 1952.

Leibowitz (S.). — Chills and fever following oral use of procaïne amide. *New England J. Med.*, 1951, *245*, 1003.

Lequime (J.), Courtoy (P.) et Kenis (J.). — Modifications hémodynamiques consécutives à l'administration de procaïne-amide chez l'homme normal. *Acta Cardiol.*, 1952, 7, 189-195.

Lucas (B.-G.-B.) et Short (S.-S.). — Procaïne amide in the control of cardiac arrhythmias. *Brit. Heart J.*, 1952, *14*, 470-473.

Mainzer (F.). — Suppression of digitalis induced ventricular premature beats by a new procaïne derivative. *Lancet*, mars 1951, 637-638.

Mark (L.-C.), Kayden (H.-J.), Steele (J.-M.), Cooper (J.-R.), Berlin action of procaïne amide in cardiac arrhythmias. Résumé des communications faites au premier Congrès Mondial de Cardiologie. (J.-B. Ballières et Fils, édit.), Paris 1950.

Mark (L.-C.), Kayden (H.-J.), Steele (J.-M.), Cooper (J.-R.), Berlin (I.), Rovenstine (E.-A.) et Brodie (B.-B.). — The physiological disposition and cardiac effects of procaïne amide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, *102*, 5-15.

MARK (L.-C.), LOTT (W.-A.), COOPER (J.-R.) et BRODIE (B.-B.). — Studies on diéthyl-aminoéthanol. II. Antiarrhythmic activity in two homologous alcohol series. *J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 1950, *98*, 405-408.

MARTELLI (A.). — Azione del monocloridrato di amide procaïna nelle aritmie cardiche di origine extrasistolica. *Minerva Med.*, 1951, *42*, 815-819.

MAUTZ (F.-R.). — Reduction of cardiac irritability by the epicardial and systemic administration of drugs as a protection in cardiac surgery. *J. Thoracic Surg.*, 1936, *5*, 612.

MC CLENDON (R.-L.), HANSEN (W.-R.) et KINSMANN (J.-M.). — Hemodynamic changes following procaïne amide administered intravenously. *Am. J. M. Sc.*, 1951, *222*, 375.

MILLER (H.), NATHANSON (M.-H.) et GRIFFITH (G.-C.). — The action of procaïne amide in complete heart block. *Am. Heart J.*, 1952, *44*, 432-441.

MILLER (H.), NATHANSON (M.-H.) et GRIFFITH (G.-C.). — The action of procaïne amide in cardiac arrhythmias. *J.A.M.A.*, 1951, *146*, 1004-1007.

MILLER (H.), POLLAK (R.-C.) et GRIFFITH (G.-C.). — Fatal agranulocytosis resulting from a procaïne derivative. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1951, *38*, 850-854.

MILLER (H.), WEINBERG (S.-L.) et PICK (A.). — The effect of procaïne amide (Pronestyl) on individual auricular fibrillation and flutter. *Circulation*, 1952, *6*, 41-50.

MOREL (F.). — Contribution à l'étude de l'emploi de la quinidine dans la réduction des troubles du rythme cardiaque. Thèse Bordeaux, 1953.

MORRIS (G.-M.) et FRAKLIN (R.-B.). — Ventricular tachycardia due to idiopathic pericarditis controlled by simultaneous intravenous procaïne amide and quinidine. *Am. Heart J.*, 1954, *47*, 919-925.

Ossipovski. — Tachycardie paroxystique jugulée par la novocaïne intraveineuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 juill. 1947.

Pierron (J.). — Les indications thérapeutiques de l'amide procaïnique. *Marseille Méd.*, 1952, *89*, 399-402.

Prinzmetal (M.), Corday (E.), Brill (I.-C.), Sellers (A.-L.), Oblath (R.-W.), Flieg (W.-A.) et Kruger (H.-E.). — Mechanism of the auricular arrhythmias. *Circulation*, 1950, *1*, 241-245.

Prinzmetal (M.), Oblath (R.), Corday (E.), Brill (I.-C.), Kruger (H.-E.), Smith (L.-A.), Fields (J.) et Kennamer (R.). — Auricular fibrillation. *J.A.M.A.*, 1951, *146*, 1275-1281.

Raynaud (R.) et Bermasconi (P.). — Tachycardie ventriculaire après injection d'amide procaïnique. *Arch. Mal. Cœur*, 1953, *46*, 559-563.

Read (J.-M.). — Fatal ventricular fibrillation following procaïne amide hydrochloride therapy. *J.A.M.A.*, 1952, *149*, 1390-1391.

Rentchnick (P.). — Un nouveau dérivé de la procaïne pour le traitement des arythmies cardiaques : le Pronestyl. *Médecine et Hygiène*, 1952, *10*, 4.

Rosenberg (B.), Kayden (H.-J.), Lief (P.-A.), Mark (L.-C.), Steele (J.-M.) et Brodie (B.-B.). — Studies on diéthylaminoéthanol I. Physiological disposition and action on cardiac arrhythmias. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1949, *95*, 18-26.

Schack (J.-A.), Hoffman (I.), et Vesell (H.). — Response of arrhythmias and tachycardias of supraventricular origin to oral procaïne amide. *Brit. Heart J.*, 1952, *14*, 465-470.

Schäffer (A.-I.). — Procaïne amide compared with quinidine as a therapy for arrhythmias. *Am. Heart J.*, 1951, *42*, 597.

Schaffer (A.-I.) and Co. — Procaïne amide : Its effects on auricular arrhythmias. *Am. Heart J.*, 1951, *42*, 115-123.

Schlachmann (M.), Benjamin (J.-W.) et Terranova (R.). — Termination of auricular fibrillation in dogs with procaïne amide hydrochloride. *Am. Heart J.*, 1951, *42*, 284-288.

Schoolman (H.), Pascale (L.-R.), Bernstein (L.-M.) et Littman (A.). — Arterenol as an adjunct to the treatment of paroxysmal tachycardia. *Am. Heart J.*, 1953, *46*, 146-149.

Siguier (F.) et Welti (J.-J.). — Traitement de la tachycardie paroxystique ventriculaire par l'amide procaïnique. *Presse Méd.*, 1951, *59*, 1304.

Siguier (F.), Welti (J.-J.), Guedeney et Sebaoun. — L'amide procaïnique dans le traitement de la tachycardie paroxystique ventriculaire et de certains autres troubles du rythme cardiaque. *Arch. Mal. Cœur*, 1951, *44*, 736-740.

Sonnet (J.). — Procaïne-amide et tachycardie ventriculaire. *Acta Clin. Belg.*, 1952, 7, 376-381.

Squibb and Sons. — Council on pharmacy and chemistry. New and non official remidies. Procaïne amide hydrochloride. *J.A.M.A.*, 1950, *144*, 1465.

Stearns (N.-S.), Callahan (E.-J.) et Ellis (L.-B.). — Value and hazards of intravenous procaïne amide (Pronestyl) therapy. *J.A.M.A.*, 1952, *148*, 360-364.

Taprest (J.-L.). — Action de l'amide procaïnique sur les troubles de la conduction au cours de l'intoxication digitalique massive. Thèse Paris, 1952.

Tommaselli (A.). — L'uso terapeutico della procaïnamide nelle tachicardie parossistiche sopraventriculari. *Riforma Med.*, 1953, *67*, 601-606.

Walters (J.-H.) et Potashnick (R.). — Atrial conduction disturbance attributed to Pronestyl. *Am. Heart J.*, 1953, *45*, 790-794.

Wedd (A.-M.), Blair (H.-A.) et Warner (R.-S.). — The action of procaïne amide on the heart. *Am. Heart J.*, 1951, *42*, 399-405.

Weingarten (W.), Galluzzi (N.-J.) et Doerner (A.-A.). — Cardiac arrest after intravenous administration of procaïne amide (Pronestyl). *J.A.M.A.*, 1954, *154*, 985-986.

Wiggers (C.-J.) et Wegria (R.). — Quantitative measurement of the fibrillation thresholds of the mammalian ventricles with

observations on the effect of procaïne. *Am. J. Physiol.*, 1940, *131*, 296-311.

WOSKE (H.), BELFORD (J.) et FERSTIER (F.-N.). — The effect of procaïne amide on excitability, refractoriness and conduction in the mammalian heart. *J. Pharmacol. and Exper. Ther.*, 1953, *107*, 134-139.

ZAPATA DIAZ (J.), CABRERA (E.) et MENDEZ (R.). — Action de l'amide procaïnique sur le cœur. III. Etude clinique. *Arch. Inst. Cardiol.*, Mexico, 1951, *21*, 659. Analyse dans *Arch. Mal. Cœur*, 1953, *46*, 82.

— Experimental and clinical study on effects of procaïne amide (Pronestyl) on the heart. *Am. Heart J.*, 1952, *43*, 854-870.

ZAPATA DIAZ (J.), CABRERA (E.), RODRIGUEZ (M.-I.) et SODI PALLARES (D.). — Action de la procaïnamide (Pronestyl) sur le cœur. IV. Syndrome de Wolff-Parkinson-White et procaïnamide. *Arch. Inst. Cardiol. Mexico*, 1953, *23*, 87. Analyse dans *Arch. Mal. Cœur*, 1953, *46*, 1146.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 13

RAPPEL CHIMIQUE 15

Les propriétés de l'amide procaïnique 17

Amide procaïnique et arythmies ventriculaires 31

Amide procaïnique et arythmies supra-ventriculaires.. 47

Amide procaïnique et arythmies cardiaques en chirurgie 71

Les accidents dus au traitement 75

CONCLUSIONS 81

BIBLIOGRAPHIE 87